

Aus der Abteilung für Endokrinologie und Stoffwechsel
(Leiter: Prof. Dr. J. Beyer)
der II. Medizinischen Klinik und Poliklinik
der Johannes-Gutenberg-Universität Mainz

THERAPIEERGEBNISSE

bei 24 Patienten mit
hyperkalzämischen Krisenzuständen

Inauguraldissertation
zur Erlangung der Würde des Doktors der Medizin
der Johannes-Gutenberg-Universität in Mainz,
dem Fachbereich Medizin —

vorgelegt von
ROSMARIE JUNGBLUTH
aus Romanshorn (Schweiz)

Mainz 1981

1982
—

Aus der Abteilung für Endokrinologie und Stoffwechsel
(Leiter: Prof. Dr. J. Beyer)
der II. Medizinischen Klinik und Poliklinik
der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

T H E R A P I E E R G E B N I S S E

bei 24 Patienten mit
hyperkalzämischen Krisenzuständen

Inauguraldissertation

zur Erlangung der Würde des Doktors der Medizin
der Johannes Gutenberg-Universität in Mainz,

dem Fachbereich Medizin

vorgelegt von

ROSMARIE JUNGBLUTH

aus Romanshorn (Schweiz)

Mainz 1981

Dekan

Prof. K.-H. Bäßler

1. Gutachter:

Prof. Dr. J. Beyer

2. Gutachter:

Prof. Dr. U. Cordes

Tag der mündlichen

Prüfung: 19.Mai 1982



INHALTSVERZEICHNIS

	Seite
1. Einleitung	1
2. Methodik	3
2.1. Patientengut	3
2.2. Methodik der Laboratoriumsbestimmungen	46
2.3. Therapie der hyperkalzämischen Krise	47
2.4. Statistik	47
3. Ergebnisse	48
3.1. Wirkung von Mithramycin	48
3.2. Wirkung von Prednison	58
3.3. Wirkung von Calcitonin	61
3.4. Effekte einer kombinierten Therapie	61
4. Diskussion	65
4.1. Wirkung von Mithramycin	65
4.2. Wirkung von Prednison	67
4.3. Wirkung von Calcitonin	68
4.4. Kombinierte Behandlung	69
5. Zusammenfassung	71
6. Literaturverzeichnis	72

VERZEICHNIS DER VERWENDETEN ABKÜRZUNGEN

ng, pg, µg, mg, kg	: Nano-, Pico-, Mikro-, Milli-, Kilogramm
ml, dl, l	: Milli-, Deziliter, Liter
mm, cmm	: Millimeter, Kubikmillimeter
mval	: Milligrammäquivalente
U	: Units
IE	: Internationale Einheiten
min	: Minuten
d	: Tag
KG	: Körpergewicht
Mio	: Millionen
i.v.	: intravenös
n.W.	: nach Westergren
BSG	: Blutsenkungsgeschwindigkeit
Ca ⁺⁺ i.S.	: Kalzium im Serum
AP	: Alkalische Phosphatase
SGOT	: Serum-Glutamat-Oxalacetat-Transaminase
SGPT	: Serum-Glutamat-Pyruvat-Transaminase
TRP	: Tubuläre Rückresorption von Phosphat
PEI	: Phosphat-Exkretions-Index
PTH	: Parathormon
pHPT	: primärer Hyperparathyreoidismus
Hg	: Quecksilber
AZ	: Allgemeinzustand
EZ	: Ernährungszustand
HWS, BWS, LWS	: Hals-, Brust-, Lendenwirbelsäule
HWK, BWK, LWK	: Hals-, Brust-, Lendenwirbelkörper

1. EINLEITUNG

Die hyperkalzämische Krise wird hervorgerufen durch einen Anstieg des Serum-Kalziums auf Werte von oft über 8 mval/l. Sie geht mit renalen, kardialen, gastrointestinalen, neurologischen und psychischen Komplikationen einher und stellt damit eine akut lebensbedrohende Entgleisung des Kalziumstoffwechsels dar. Bereits die symptomarm verlaufende geringgradige Hyperkalzämie muß als eine ernste Situation angesehen werden, weil sie in kurzer Zeit in eine Krise mit den charakteristischen Symptomen Erbrechen, Exsikkose, Hyperpyrexie, Tachykardie, Oligo-Anurie, Adynamie und Bewußtseinsstrübung umschlagen kann. Während bei der unkomplizierten Hyperkalzämie die Behandlung des Grundleidens im Vordergrund steht, sind dagegen in der Notfallsituation der Kalziumintoxikation symptomatische Maßnahmen zur raschen Senkung des Serum-Kalziums notwendig. Erst in zweiter Linie muß versucht werden, die Ursache der Krise zu ermitteln.

In den letzten vier Jahren seit 1975 wurden an der II. Medizinischen Universitätsklinik in Mainz 24 Patienten mit insgesamt 27 hyperkalzämischen Krisenzuständen behandelt. 14 dieser Patienten hatten Hyperkalzämien auf dem Boden eines primären Hyperparathyreoidismus, bei 10 Patienten handelte es sich um Hyperkalzämien unterschiedlicher, meist paraneoplastischer Genese (4 Nierenkarzinome, 2 Plasmozytome, 1 Mammakarzinom, 1 Pankreaskarzinom, 1 Vitamin-D-Intoxikation sowie 1 Unverträglichkeit von Thiazid-Diuretika).

Als Basistherapie diente immer, neben einer kalziumarmen Kost, die forcierte Diurese. Die zusätzlichen Maßnahmen umfaßten die Gabe von Mithramycin, Calcitonin und Prednison.

In der gegenwärtigen Arbeit soll insbesondere auf die neueren Ergebnisse der Mithramycinbehandlung beim primären Hyperparathyreoidismus eingegangen werden. Erfahrungen über

die Anwendung von Mithramycin bei Hyperkalzämien liegen bei einer großen Anzahl von Patienten mit malignen Grunderkrankungen vor (8, 9, 10, 23, 24, 26, 28). Dagegen finden sich in der Literatur nur Beschreibungen von Einzelfällen, in denen die Behandlung einer Hyperkalzämie im Rahmen eines primären Hyperparathyreoidismus mit Mithramycin erfolgte (9, 12, 24, 28).

Insgesamt wurden 12 hyperkalzämische Krisen bei 9 Patienten mit primärem Hyperparathyreoidismus mit unterschiedlichen, den Bedürfnissen angepaßten Mithramycindosen behandelt. Die dabei erzielten Ergebnisse wurden mit der Wirkung von Mithramycin bei 7 Patientn mit neoplastischen Grundleiden verglichen. Dabei war jedoch zu berücksichtigen, daß die Patienten mit malignen Erkrankungen zusätzlich Kortikosteroide erhielten. Des weiteren sollen in dieser Arbeit auch die Nebenwirkungen aufgeführt werden, die im Rahmen der Mithramycinthherapie auftraten.

2. METHODIK

2.1. Patienten und Dokumentation

In der vorliegenden retrospektiven Studie wurden insgesamt 27 Phasen von hyperkalzämischen Krisenzuständen bei 24 Patienten mit Grundkrankheiten unterschiedlicher Ätiologie analysiert und ausgewertet. Es handelte sich um 12 Frauen mit einem Durchschnittsalter von 56 (28-73) Jahren und 12 Männer von durchschnittlich 59 (36-74) Jahren.

Tabelle 1 gibt die Häufigkeit und das Verteilungsmuster der Hyperkalzämien wieder. Die Dokumentation von klinischen Befunden, des therapeutischen Vorgehens sowie des Verhaltens der nachfolgend aufgeführten Laborparameter vor, während und nach der Behandlung erfolgte anhand der Krankenblätter, aus denen die Daten eines jeden Patienten entnommen und schematisch zusammengestellt wurden. In Tabelle 2 sind die therapeutischen Resultate im Einzelfall aufgeführt. Die jeweilige Therapieform ist dabei mit angegeben.

Tabelle 1: Häufigkeit und Verteilungsmuster der hyperkalzämischen Krisen

Grunderkrankung	Pat. mit hyperkalz. Krisen	hyperkalz. Krisen insgesamt
Primärer Hyperparathyreoidismus	14	17
Nierenkarzinom	4	4
Plasmozytom	2	2
Mammakarzinom	1	1
Pankreaskarzinom	1	1
Vitamin-D-Intoxikation	1	1
Unverträglichkeit von Thiaziden	1	1

KASUISTIKEN

Die Übernahme der 40-jährigen Patientin D.D. aus einem auswärtigen Krankenhaus erfolgte bereits unter dem Verdacht auf einen HPT. Bei der Aufnahme ließ die in ihrem AZ und EZ reduzierte Patientin (Größe 159 cm, Gewicht 33 kg) bei depressiver Grundstimmung eine ausgeprägte Adynamie und erhebliche Minderung der groben Kraft erkennen. Das Bewußtsein war noch klar, das Reflexverhalten gesteigert. RR 110/90 mm Hg, Pulsfrequenz 100/min. Bei der Auskultation des Herzens ließ sich ein leises Systolikum über dem Erb'schen Punkt wahrnehmen. Im übrigen war der physikalische Untersuchungsbefund unauffällig.

Von den laborchemischen Routinekontrollen waren folgende pathologisch: BSG 15/30 mm n.W., Serum-Kalzium 7,5 mval/l, anorganisches Phosphat 1,9 mg/dl, endogene Kreatinin-Clearance 66 ml/min bei sonst normalen Serumspiegeln der harnpflichtigen Substanzen, AP 211 U/l. Im Urin fand sich eine erhöhte Phosphatausscheidung: Phosphat-Clearance 18 ml/min, TRP 66%, PEI + 0,188, Kalziumausscheidung normal. HydroxyProlinausscheidung mit 109 mg pro Tag erhöht (Norm 25-77).

Im EKG geringgradige Verkürzung der QT-Zeit.

Die durchgeführten Röntgen-Untersuchungen der Becken und Oberschenkelknochen ergaben eine regelrechte Konturierung, Strukturierung und Mineralisierung der Skelettanteile.

Im Unterschied dazu konnte anhand der Beckenkammbiopsie eine ausgeprägte fibröse Osteoklasie nachgewiesen werden.

Die Therapie erfolgte zunächst mit kalziumarmer Kost und 30 mg Prednison pro Tag über 10 Tage, woraufhin es zu einem Abfall des Serum-Kalziums von 7,5 und 6,4 mval/l kam. Ein solches Verhalten des Serum-Kalziums unter Kortikoidbehandlung ist untypisch für die PTH-bedingte Hyperkalzämie und

findet sich im allgemeinen nur bei der Tumorhyperkalzämie. Die anschließende zweimalige Gabe von Mithramycin (25 µg/kg KG) ließ das Kalzium beinahe in den Normalbereich sinken (5,6 mval/l). Ein Anstieg der Serum-Enzyme als Nebenwirkung der Mithramycin-Therapie konnte in diesem Fall nicht beobachtet werden. Die Leukozyten fielen von 5.800 auf 4.200 und die Thrombozyten von 295.000 auf 223.000/cmm. Andere Nebenwirkungen waren nicht feststellbar.

Es folgte die Verlegung der Patientin in die hiesige Chirurgie, wo sich bei der explorativen Halsrevision ein kirschgroßes Nebenschilddrüsenadenom am re. unteren Schilddrüsenpol fand.

Bei der 70-jährigen Patientin K.B. waren 1 Jahr zuvor anlässlich einer gynäkologischen Operation zufällig hohe Kalziumwerte und eine hohe AP aufgefallen. Im gleichen Jahr erfolgte die Behandlung der Patientin in einem auswärtigen Krankenhaus wegen akuter Pankreatitis. Die jetzige stationäre Aufnahme in der Abteilung für Endokrinologie erfolgte wegen Schmerzen in der Wirbelsäule und im Bereich der Schulterblätter bei Verdacht auf primären HPT.

Bei der Aufnahme fand sich eine stark abgemagerte Frau (Größe 154 cm, Gewicht 34 kg) in schlechtem AZ. Die Patientin zeigte sich depressiv und klagsam bei klarem Bewußtsein. Sie klagte über schlechten Appetit, gesteigerten Durst und vermehrtes Wasserlassen sowie Obstipation. Bei der neurologischen Untersuchung fiel ein lebhaftes Reflexverhalten auf.

Bei der körperlichen Untersuchung zeigte die 70-Jährige keine grob pathologischen Auffälligkeiten.

Unter den Laborbefunden fiel insbesondere das mit 7,9 mval/l stark erhöhte Serum-Kalzium auf. Bei eingeschränkter Nierenfunktion (Kreatinin 1,6 mg/dl, Kreatinin-Clearance 21 ml/min)

lag das anorganische Phosphat mit 3,4 mg/dl im Normalbereich. Die AP war massiv erhöht (1.410 U/l). Im Urin fand sich eine erhöhte Ausscheidung von Kalzium (17 mval/d), Phosphat (Phosphat-Clearance 13 ml/min, TRP 60%, PEI + 0,29) und Hydroxyprolin (199 mg/24 Std., Norm bis 77). Parathormon im Plasma war mit einem Wert von 4.539 pg/ml (Norm bis 500) massiv erhöht. Die Ergebnisse der Blutentnahmen aus den großen Halsvenen zeigten für PTH einen Hormon-peak im Gebiet des re. unteren Schilddrüsenpols. Die Phlebographie in diesem Bereich gelang nicht.

Röntgenologisch ließ sich in der Wirbelsäule eine vermehrte streifige Zeichnung sowie in den großen Röhrenknochen, den Schulterblättern und den Händen zahlreiche cystische Aufhellungen erkennen.

Die histologische Aufarbeitung der Beckenkammbiopsie zeigte einen verstärkten Knochenumbau mit Zeichen einer ausgeprägten fibrösen Osteoklasie.

Das vordere Pneumo-Mediastinum erbrachte keinen sicheren Nachweis eines Adenoms.

Im EKG zeigte sich eine der Hyperkalzämie entsprechende QT-Verkürzung.

Die Behandlung erfolgte mit kalziumarmer Kost, forcierter Diurese (3 l Flüssigkeit parenteral + Lasix) und, nachdem das Kalzium bereits auf 6,2 mval/l abgesunken war, mit Prednison (30 mg/d), woraufhin es insgesamt zu einem Abfall des Serum-Kalziums von 7,9 auf 5,7 mval/l kam. Die Nierenfunktion hatte sich im Verlauf der Therapie gebessert, Kreatinin war von 1,6 auf 1,0 mg/dl abgefallen, die Kreatinin-Clearance von 21 auf 50 ml/min angestiegen. Unerwünschte Nebenwirkungen traten nicht auf.

Es erfolgte die Verlegung der Patientin in die hiesige Chirurgie, wo die Exstirpation eines solitären Nebenschilddrüsenadenoms gelang.

Die Patientin P.G. hatte im letzten Vierteljahr 12 kg an Gewicht abgenommen, davon 3,5 kg in den letzten 7 Tagen. Seit einigen Wochen machte sich eine zunehmende Schwäche und ein Schwindelgefühl bemerkbar, und seit 7 Tagen hatte sie keinen Stuhlgang mehr. An weiteren Beschwerden gab sie ein allgemeines Unwohlsein, Appetitlosigkeit, Übelkeit, Erbrechen und einen gesteigerten Durst an.

Bei der stationären Aufnahme zeigte sich eine 71-jährige Patientin in reduziertem AZ bei noch gutem EZ (Größe 165 cm, Gewicht 60 kg), bewußtseinsgetrübt, zeitlich und örtlich desorientiert. Die Muskeleigenreflexe waren seitengleich mittelliebhaft auslösbar. An Herz und Lungen ergab sich kein pathologischer Befund, RR 170/90 mm Hg, Pulsfrequenz 88/min. Das Abdomen war palpatorisch unauffällig. Die Darmgeräusche waren vermindert.

Laborchemisch fiel sofort der massiv erhöhte Serum-Kalzium-Spiegel (7,9 mval/l) auf. Dabei lag das anorganische Phosphat bei leicht eingeschränkter Nierenfunktion (Kreatinin 1,0 mg/dl, Kreatinin-Clearance 52 ml/min) mit 2,8 mg/dl im Normbereich. Die Harnsäure war mit 7,8 mg/dl erhöht. Im Urin fand sich eine erhöhte Ausscheidung von Kalzium (30 mval/d) und von Phosphat (Phosphat-Clearance 17,7 ml/min, TRP 66% und PEI + 0,285). Die AP war mit 155 U/l normal, die BSG auf 26/48 mm n.W. beschleunigt.

In den Röntgen-Aufnahmen der Knochen zeigte sich eine hochgradige Demineralisation der Wirbelsäule im Deckplatteneinbruch von LWK 2. Im übrigen ließen sich keine für einen primären HPT typische Veränderungen nachweisen.

Die Lokalisation eines Nebenschilddrüsenadenoms mit Hilfe der Schilddrüsenphlebographie gelang nicht. Die Behandlung bestand zunächst neben der kalziumarmen Diät und forcierter Diurese (4 l isotone Kochsalzlösung + Lasix) in der Gabe von Mithramycin (25 µg/kg KG) an 4 aufeinanderfolgenden Tagen

(Abb. 6). Hierunter kam es zu einem steilen Abfall des Serum-Kalziums von 7,9 auf 4,6 mval/l innerhalb von 5 Tagen. Mit der gleichzeitigen Verbesserung der Nierenfunktion (Kreatinin 0,8 mg/dl, Kreatinin-Clearance 68 ml/min) sank der Serumspiegel für anorganisches Phosphat auf 1,3 mg/dl, und es erhöhte sich die Phosphat-Clearance auf 35 ml/min, die TRP sank auf 40%, und der PEI betrug + 0,816. 6 Tage später erreichte der Kalzium-Wiederanstieg trotz fortlaufender forcierter Diurese einen erneuten Gipfel mit einem Wert von 7,2 mval/l, so daß wieder zweimal Mithramycin in der üblichen Dosis gegeben werden mußte. Die halbe Menge reichte dieses Mal aus, um den Serum-Kalziumspiegel in 4 Tagen auf 4,2 mval/l zu senken. Nebenwirkungen dieser hochdosierten Mithramycingabe bestanden klinisch im Auftreten von leichten Durchfällen, laborchemisch in einem Abfall der Thrombozyten von 210.000 auf 97.000/cmm. Eine Verminderung der Erythrozyten und Leukozyten konnte nicht beobachtet werden. Die Nierenfunktion zeigte eine leichte Besserung, die Harnsäure stieg von 7,8 auf 8,2 mg/dl. Die SGOT stieg von 10 auf 16 U/l, die SGPT von 16 auf 41 U/l, die ~~AL~~-GT von 56 auf 123 und die AP von 155 auf 320 U/l an.

Unter der Behandlung ließ sich der AZ der Patientin so bessern, daß eine Operation möglich wurde. Bei der Operation fand sich ein zystisches Epithelkörperchenadenom auf der Rückseite des re. Schilddrüsenlappens.

Der Patient R.M. war 73 Jahre alt und wurde wegen einer Hyperkalzämie bei Verdacht auf ein zugrunde liegendes Neoplasma eingewiesen.

Bei der stationären Aufnahme befand sich der sklerotisch abgebaute kachektische Mann bei starker Exsikkose in präkoma-tösem Zustand. Bei der körperlichen Untersuchung fielen im wesentlichen weiter auf: Lippen- und Nagelzyanose, Emphysemthorax mit beidseits grobblasigen RG's vorwiegend über den

basalen Lungenfeldern, Herz nach links verbreitert mit hebendem Spitzenstoß, Halsvenenstauung. RR 185/100 mm Hg, Herzfrequenz 108/min, regelmäßig. Abdomen palpatorisch unauffällig.

Von den Laborwerten waren pathologisch verändert: BSG 11/18 mm n.W., normochrome Anämie, Leukozytose (12.800/cmm), Serum-Kalzium 8,1 mval/l, Kreatinin 3,3, mg/dl, Harnstoff 180 mg/dl, Harnsäure 11,4 mg/dl und anorganisches Phosphat 5,3 mg/dl. Für das PTH im Plasma fand sich ein mit 1.312 pg/ml stark erhöhter Wert.

Im EKG Verkürzung der QT-Zeit als Ausdruck für die Hyperkalzämie.

Radiologisch fanden sich in der Lungenaufnahme multiple Infiltrate beider Mittel- und Unterfelder.

Unter vorsichtiger Infusionstherapie mit 2 l isotoner Kochsalzlösung pro Tag und der Gabe von 30 mg Prednison pro Tag kam es zu einem Abfall des Serum-Kalziums von 8,1 auf 7,6 mval/l nach 5 Tagen. Kreatinin zeigte einen Rückgang auf 2,6 mg/dl, anorganisches Phosphat auf 3,4 mg/dl. Ein längerer Beobachtungszeitraum konnte nicht eingehalten werden, da der Patient an Herz-Kreislaufversagen verstarb.

Bei der Sektion fand sich ein großes Nebenschilddrüsenadenom am re. unteren Schilddrüsenpol. Ein untersuchter Wirbelkörper zeigte eine nur geringgradige Fibroosteoklasie. Zusätzlich fand sich ein in das Gallenblasenbett penetrierendes Ulcus duodeni, mehrere Magenulcera bei chronischer Gastritis sowie eine pflaumengroße Metastase eines entdifferenzierten Adenokarzinoms im Bereich der li. Nebenniere und eine gleichartige Lymphknotenmetastase im Mesenterium. Da keine Knochenmetastasen nachweisbar waren, kommt der vorliegende Hyperparathyreoidismus als alleinige Ursache für die Hyperkalzämie in Betracht. Ein Primärtumor wurde nicht gefunden.

Als Todesursache wurde eine ausgedehnte Bronchopneumonie angesehen, die trotz intensiver Therapie nicht zu beherrschen war.

Die Übernahme der 73-jährigen Patientin A.T. aus einem auswärtigen Krankenhaus erfolgte unter dem Verdacht auf einen primären HPT, nachdem dort bereits stark erhöhte Kalziumwerte sowie ein erhöhter PTH-Wert festgestellt worden waren.

Die untergewichtige Patientin (Größe 150 cm, Gewicht 40 kg) befand sich bei der Aufnahme in einem sehr schlechten AZ. Das Bewußtsein war getrübt, so daß eine Anamnese nur schwer zu erheben war. Die Patientin klagte insbesondere über eine allgemeine Müdigkeit und Abgeschlagenheit, Inappetenz, Übelkeit und Obstipation.

Bei der körperlichen Untersuchung fiel eine Ruhedyspnoe und eine Akrozyanose auf. Die Halsvenen waren gestaut. Am linksverbreiterten Herzen waren auskultatorisch außer leisen Herztönen keine Besonderheiten wahrzunehmen. RR 120/70 mm Hg, Pulsfrequenz 92/min. Die Lunge erschien altersentsprechend. Bei der Untersuchung des Abdomens gab die Patientin einen Druckschmerz im re. Oberbauch an. Die Wirbelsäule war in ihrer Beweglichkeit eingeschränkt sowie druck- und klopfschmerzhaft.

Unter den Laborwerten imponierte ein mit 9,0 mval/l drastisch erhöhter Wert für Serum-Kalzium. Das anorganische Phosphat war mit 3,5 mg/dl völlig normal. Die Nierenfunktion zeigte eine geringgradige Einschränkung (Kreatinin 1,2 mg/dl, Kreatinin-Clearance 55 ml/min). Die AP war nicht erhöht (164 U/l). Im Urin fand sich eine erhöhte Ausscheidung von Kalzium und Phosphat (Phosphat-Clearance 21 ml/min, TRP 62% und PEI + 0,24). Die Hydroxyprolinausscheidung war mit 105 mg pro 24 Std. (Norm 14-30) ebenfalls gesteigert. Die PTH-Bestimmung

ergab mit 1.189 pg/ml (Norm 275-675) einen eindeutigen Befund. Die übrigen Laborwerte waren mit Ausnahme der BSG (57/100 mm n.W.) unauffällig.

Im EKG fand sich nur eine leichtgradige QT-Verkürzung.

Das Knochenszintigramm zeigte eine diffus vermehrte Aktivitätsanreicherung in allen Skelettanteilen.

Die Knochen ließen röntgenologisch eine Demineralisation erkennen mit deutlicher Fischwirbelbildung in der BWS und LWS.

Unter der Behandlung mit kalziumarmer Diät, forcierter Diurese (3 l isotonische Kochsalzlösung + Lasix) und Mithramycin in einer einmaligen Dosis von 25 µg/kg KG fiel das Serumkalzium innerhalb einer Woche von 9,0 auf 6,2 mval/l ab. Die übrigen Laborparameter zeigten keine signifikanten Veränderungen.

Die Patientin wurde in gebessertem AZ bei aufgeklartem Bewußtsein in die hiesige Chirurgie verlegt, wo ein solitäres Epithelkörperchenadenom exstirpiert wurde.

Bei der Patientin L.Sch. wurde vor 3 Jahren eine Cholecystektomie wegen Cholelithiasis durchgeführt. Schon mehrfach war sie wegen eines Ulcus duodeni behandelt worden. Eine Hyperkalzämie war bei ihr seit 2 Jahren bekannt. Sie kam jetzt zur stationären Aufnahme, weil sie in letzter Zeit unter zunehmender Appetitlosigkeit, Übelkeit und Erbrechen litt. Sie hatte ferner in ihrer Leistungsfähigkeit nachgelassen, war müde und apathisch geworden.

Bei der klinischen Untersuchung befand sich die 64 Jahre alte Frau in einem altersentsprechenden AZ und EZ. Auffällig war eine geringgradige Desorientierung der Patientin bei leicht eingeschränktem Bewußtsein. Der Reflexstatus zeigte ein lebhafte Verhalten der Muskeleigenreflexe. Herz, Lungen, Ab-

domen waren klinisch unauffällig. RR 115/70 mm Hg, Pulsfrequenz 90/min.

Unter den Laborbefunden fiel die Konstellation von stark erhöhtem Serum-Kalzium (8,2 mval/l) und niedrigem anorganischen Phosphat im Serum (2,2 mg/dl) bei noch normalem Kreatinin (1,3 mg/dl) auf. Die PTH-Bestimmung im Plasma erbrachte einen Wert von 3,7 ng/ml (Norm bis 1 ng/ml) und sicherte damit die Diagnose.

Im EKG war die QT-Zeit trotz Hyperkalzämie nicht verkürzt.

Die Röntgen-Aufnahmen der Hände zeigten neben einer Osteoporose diskrete mediale Usuren an den Mittelphalangen der re. Hand.

Neben der forcierten Diurese (4 l isotone Kochsalzlösung + Lasix) wurde aus differentialdiagnostischen Gründen sofort eine Behandlung mit Prednison (30 mg/d) im Sinne eines Dent-Testes eingeleitet. Hierunter kam es zum Absinken des Serum-Kalziumspiegels von 8,2 auf 6,0 mval/l nach 10 Tagen, was nicht typisch für den HPT ist.

Die Patientin wurde in weitgehendgebessertem, operationsfähigem Zustand in die hiesige Chirurgie zur operativen Revision der Halsorgane verlegt. Dabei wurde ein kirschgroßes Epithelkörperchenadenom intrathyreoidal im li. unteren Schilddrüsenpol gefunden und exstirpiert.

Der Patient A.C. litt seit 9 Jahren an rezidivierender Nephrolithiasis. Zum damaligen Zeitpunkt war eine erste Pyelotomie erfolgt. Im Anschluß daran kam es zum spontanen Abgang wieder neu gebildeter Nierensteine. Etwa 1/2 Jahr vor der jetzigen Aufnahme wurde ein Nierenbeckenausgußstein diagnostiziert und durch Pyelotomie entfernt. Die stationäre Einweisung des Patienten erfolgte nun zur Abklärung der rezidi-

vierenden Nephrolithiasis bei Verdacht auf primären HPT.

Bei der Aufnahme zeigte sich der 54 Jahre alte, leicht übergewichtige Patient (Größe 170 cm, Gewicht 74 kg) in beeinträchtigtem AZ. Er gab an, seit längerer Zeit nicht mehr ausreichend leistungsfähig zu sein und sich müde und abgeschlagen zu fühlen. Er klagte ferner über vermehrten Durst und Probleme mit dem Stuhlgang (Obstipation).

Die physikalische Untersuchung war weitgehend unauffällig. An Thorax- und Abdominalorganen ließ sich kein pathologischer Befund erheben. RR 160/100 mm Hg, Pulsfrequenz 80/min. Der Patient gab lediglich einen Klopfschmerz im li. Nierenlager an. Bei der neurologischen Untersuchung zeigte sich ein lebhaftes Reflexverhalten.

Auch die Laborbefunde waren größtenteils normal. Als pathologisch imponierte das auf 7,5 mval/l erhöhte Serum-Kalzium. Das anorganische Phosphat zeigte zunächst bei eingeschränkter Nierenfunktion (Kreatinin 2,0 mg/dl, Kreatinin-Clearance 42 ml/min) mit 2,5 mg/dl einen normalen Wert, sank dann im Verlauf der Behandlung mit einer Verbesserung der renalen Ausscheidung (Kreatinin 1,8 mg/dl, Kreatinin-Clearance 77 ml/min) auf 1,8 mg/dl ab. Die AP lag mit 144 U/l im Normbereich. Die zweimalige Bestimmung von PTH im Plasma ergab mit 95 und 107 pMol/l deutlich erhöhte Werte (Norm bis 45).

Das EKG ergab keinen Hinweis auf die bestehende Hyperkalzämie.

An radiologischen Befunden ließ sich eine Nephrolithiasis rechts und eine intraparenchymale Verkalkung im unteren Nierenpol li. erheben. Die Steinanalyse eines spontan abgegangenen Nierensteines ergab eine Zusammensetzung von 40% Kalzium, 55% Oxalat und 5% Phosphat. In der Magen-Darm-Passage fand sich kein Hinweis auf ein Ulcus im Magen oder Duodenum. Die Aufnahmen von Schädel und beiden Händen ergaben keine Veränderungen im Sinne eines HPT.

Dagegen ließ sich anhand der Beckenkammbiopsie eine fibrosierende Osteoklasie und Zeichen der Mineralisationsstörung im Sinne einer Osteomalazie eindeutig nachweisen.

Die Grundlage der Therapie der bestehenden Hyperkalzämie bestand in kalziumarmer Diät und leichter forcierter Diurese (2 l isotone Kochsalzlösung + Lasix). Zusätzlich wurde, nachdem bereits ein kleiner Kalziumabfall auf 7,1 mval/l zu verzeichnen war, Prednison (30 mg/d) im Sinne eines therapeutischen Dent-Testes angewandt. Unter der Behandlung ließ sich der Kalziumspiegel im Serum innerhalb von 10 Tagen nur mäßig von 7,5 auf 6,4 mval/l senken.

Der Patient wurde daraufhin in gebessertem AZ in die hiesige Chirurgie verlegt, wo sich während der operativen Revision der Halsorgane ein großer Epithelkörperchentumor im Bereich der li. oberen Schilddrüsenhälfte (histologisch: Hyperplasie) sowie zwei kleinere Tumoren der re. Seite (histologisch: Kombination von diffuser Hyperplasie und trabekulärem Adenom in beiden Drüsen) und ein im Thymus eingebettetes Epithelkörperchen von normaler Struktur fanden. Es handelte sich in diesem Falle um das seltene Bild einer gleichzeitig vorliegenden Adenom- und Hyperplasiebildung bei Anwesenheit eines noch normalen Epithelkörperchens. Es wurden alle Epithelkörperchen mit Ausnahme des am re. unteren Schilddrüsenpol lokalisierten, von dem 2/3 belassen wurden, entfernt.

Die Übernahme des Patienten W.A. aus einem auswärtigen Krankenhaus erfolgte zur Abklärung erhöhter Kalziumwerte, die dort anlässlich einer Durchuntersuchung wegen einer verzögerten Rekonvaleszenz nach schwerem fieberhaften Infekt gemessen worden waren. Subjektive Beschwerden waren verstärktes Schwitzen, vermehrter Durst mit einer Trinkmenge von über 3 l pro Tag und entsprechendem häufigen Wasserlassen, Appetitlosigkeit, gelegentlich auch Erbrechen.

Aufgenommen wurde der 37-jährige, bei einer Körpergröße von 178 cm mit 91 kg übergewichtige Patient in mittlerem AZ. Das Bewußtsein erschien noch klar, das Reflexverhalten gesteigert. Herz und Lungen waren klinisch unauffällig. Das Abdomen war gebläht, ansonsten ebenfalls unauffällig.

Unter den Laborbefunden ragte das Serum-Kalzium mit einem Wert von 7,4 mval/l heraus. Die Nierenfunktion war eingeschränkt (Kreatinin 1,5 mg/dl, Kreatinin-Clearance 84 ml/min). Dabei lag das anorganische Phosphat mit 2,4 mg/dl noch im Normbereich. Ebenfalls normal war die AP (183 U/l). Die Ausscheidung von Kalzium (32 mval/d) und Phosphat (Phosphat-Clearance 54 ml/min, TRP 35%, PEI + 0,58) im Urin war stark erhöht. Die Bestimmung von PTH im Plasma ergab mit 1.593 pg/ml (Norm bis 675) einen sehr hohen Wert, so daß die Diagnose eines primären HPT laborchemisch gesichert war.

Das EKG zeigte einen im wesentlichen unauffälligen Kurvenverlauf, keine QT-Verkürzung.

Die Rö-Bilder von Thorax und Abdomen, Skelett, Schädel ergaben alle keinen pathologischen Befund. In der Magen-Darm-Passage fand sich kein Hinweis auf ein Ulcus, jedoch eine Hiatusgleithernie und zwei Duodenaldivertikel.

Die Behandlung setzte sofort mit einem Mithramycinstoß in der üblichen Dosierung ein, der anschließend noch dreimal wiederholt wurde. Gleichzeitig wurde eine kalziumarme Kost verordnet und eine forcierte Diurese (4 l isotonische Kochsalzlösung + Lasix) durchgeführt. Hierunter fiel das Serum-Kalzium innerhalb von 5 Tagen von 7,4 auf 5,5 mval/l ab. Für die Enzyme, die am Ende der Mithramycinbehandlung gemessen wurden, fanden sich als Ausdruck einer mithramycinbedingten Leberbeeinflussung erhöhte Werte (SGOT 83, SGPT 189 und γ -GT 49 U/l), die sich jedoch wenige Tage später bereits wieder normalisiert hatten. Eine Beeinträchtigung von rotem und weißem Blutbild oder der Thrombozyten konnte nicht beobachtet werden. Die

Zahlen betrugen am Ende der Mithramycintherapie für Erythrozyten 4,0 Mio, Leukozyten 15.700 und Thrombozyten 382.000/cmm. Die Nierenfunktion besserte sich sogar unter der Behandlung, ablesbar an einem Abfall des Kreatinins auf 1,3 mg/dl und einer Erhöhung der Kreatinin-Clearance von 84 auf 101 ml/min bei unveränderter Harnsäure (6,2 mg/dl). Im Anschluß an die Mithramycinbehandlung wurde unter differentialdiagnostischen Gesichtspunkten ein Dent-Test mit 30 mg Prednison täglich durchgeführt. Dies führte zu einem Wiederanstieg des Serum-Kalziums von 5,5 auf 6,5 mval/l nach 10 Tagen.

Die Verlegung des Patienten in die hiesige Chirurgie erfolgte nach Sicherung der Diagnose und Behandlung der Hyperkalzämie in deutlich gebessertem Zustand. Bei der Exploration der Halsorgane fand sich in der Gegend des re. unteren Schilddrüsenpols ein kirschgroßes Epithelkörperchenadenom, das exstirpiert wurde.

Die Aufnahme des Patienten H.S. erfolgte zur Abklärung einer Hyperkalzämie, die in einem auswärtigen Krankenhaus anläßlich einer Hämorrhoidenoperation aufgefallen war.

Bei der Aufnahme gab der Patient an, daß vor 10 Jahren eine Nephrolithiasis diagnostiziert worden sei. Die Steine seien spontan abgegangen. Seit dieser Zeit sei ebenfalls eine arterielle Hypertonie mit mäßig erhöhten Blutdruckwerten bekannt. In der letzten Zeit fühle er sich schlecht, habe weniger Appetit, Verdauungsbeschwerden und gelegentlich Enggefühl in der Herzgegend. Belästigend seien auch die seit langem bestehenden Rückenschmerzen.

Bei der körperlichen Untersuchung fand sich der 54-jährige Patient in reduziertem AZ bei noch gutem EZ (Größe 172 cm, Gewicht 61 kg). RR 160/100 mm Hg, Pulsfrequenz 105/min. An Herz und Lungen sowie Abdomen kein pathologischer Befund.

Die gesamte Wirbelsäule war diffus klopfschmerzhaft. Die neurologische Untersuchung war unauffällig.

Das Serum-Kalzium, das bei der Aufnahme einen mit 7,2 mval/l stark erhöhten Wert zeigte, stieg am darauffolgenden Tag auf 8,2 mval/l an. Dieser Anstieg ging mit einer weiteren Verschlechterung des AZ des Patienten einher. Zu der zunehmenden Benommenheit kamen Zustände von Schwindel, innerer Unruhe und Angst und eine ausgeprägte Stenokardie hinzu. Das anorganische Phosphat war bei eingeschränkter Nierenfunktion (Kreatinin 1,8 mg/dl) mit 2,6 mg/dl normal, sank im Verlauf der Behandlung mit einer Verbesserung der Nierenfunktion (Kreatinin 1,4 mg/dl, Kreatinin-Clearance 79 ml/min) an die untere Normgrenze (2,2 mg/dl) ab. Die AP war auf 236 U/l erhöht und die BSG auf 18/38 mm n.W. beschleunigt. Im Urin fand sich eine erhöhte Ausscheidung von Kalzium (19,6 mval/d), Phosphat (Phosphat-Clearance 32 ml/min, TRP 53%, PEI + 0,43) und Hydroxyprolin (104 mg/d, Norm bis 77). Die PTH-Bestimmung im Plasma ergab mit 130 und 125 pMol/l (Norm bis 45) stark erhöhte Werte.

Unter Berücksichtigung der Tachykardie lag die QT-Zeit im EKG noch im Bereich der Norm.

In den Röntgen-Aufnahmen der Knochen zeigte sich in allen abgebildeten Skelettabschnitten eine deutliche Osteoporose. Die Wirbelsäule ließ darüber hinaus eine geringgradige Osteochondrose erkennen. In der Magen-Darm-Passage stellte sich ein florides Ulcus duodeni dar, das dem Gastroskop wegen einer nicht passierbaren Pylorusstenose durch ödematöse Schleimhautfalten nicht zugänglich war. I.v.-Pyelogramm und i.v.-Cholangiogramm ergaben einen unauffälligen Befund. Im Ganzkörper-Skelettszintigramm ließen sich diffus verstärkte Knochenumbauvorgänge als Ausdruck einer Knochenstoffwechselstörung nachweisen.

Die Beckenkammbiopsie erbrachte histologisch das Ergebnis

einer gesteigerten osteoklastären Resorption mit Ausbildung einer dissezierenden Markfibrose (Fibroosteoklasie) sowie einer Mineralisationsstörung.

Die Behandlung umfaßte insgesamt neben einer kalziumarmen Diät und der forcierten Diurese (3 l physiologische Kochsalzlösung + Lasix) den Einsatz von Mithramycin, Prednison und Calcitonin. Im Verlauf des stationären Aufenthaltes kam es dreimal zu hyperkalzämischen Krisenzuständen (Abb. 11). Das erste Mal ließ sich das Serum-Kalzium durch einen einmaligen Mithramycinstoß (25 µg/kg KG) bei gleichzeitiger Prednisongabe (30 mg/d) innerhalb von 2 Tagen von 8,2 auf 6,6 mval/l senken. Unter Beibehaltung der Prednisongabe kam es zu einem Wiederanstieg des Kalziumspiegels auf 8,3 mval/l innerhalb einer Woche. Der erneute Einsatz von Mithramycin in der gleichen Dosierung ließ das Serum-Kalzium am darauffolgenden Tag auf 7,2 mval/l absinken. Der therapeutische Effekt war dieses Mal sowohl schwächer als auch kürzer, da der Kalziumspiegel innerhalb von drei Tagen nach dem letzten Mithramycinstoß mit 8,7 mval/l seinen höchsten Wert erreicht hatte. Ein nochmaliger Mithramycinstoß in der üblichen Dosis hatte mit einer Kalziumsenkung auf 6,1 mval/l nach 2 Tagen einen besseren Erfolg. Die Behandlung wurde anschließend mit Calcitonin (5 IE/kg KG täglich) fortgesetzt, wodurch eine neue krisenhafte Entgleisung des Kalzium-Stoffwechsels vermieden wurde, so daß der Patient zur Operation in die hiesige Chirurgie verlegt werden konnte. An Nebenwirkungen der Mithramycintherapie kann ein leichter Anstieg der Transaminasen angeführt werden. Die SGOT stieg von 10 auf 13, die SGPT von 13 auf 94 und die γ -GT von 8 auf 21 U/l, wohingegen die AP von 236 auf 140 U/l abfiel. Das Blutbild zeigte keine signifikanten Veränderungen, und die Nierenfunktion ließ - wie oben bereits erwähnt - eine leichte Verbesserung erkennen. Die Verlegung des Patienten in die Chirurgische Klinik erfolgte in wesentlich gebessertem Zustand mit einem Serum-Kalzium von 6,4 mval/l. Intraoperativ zeigte sich eine 4-Drüsenhyperplasie, die sich histologisch bestätigen ließ. 3 1/2 der 4 vorhandenen Epithelkörperchen wurden operativ entfernt.

Die Patientin M.O. befand sich wegen einer Psoriasis vulgaris in der hiesigen Hautklinik in stationärer Behandlung. Vor 10 Jahren bestand schon einmal ein primärer HPT. Damals wurde ein Epithelkörperchen am re. oberen Schilddrüsenpol entfernt. Im Rahmen des jetzigen stationären Aufenthaltes in der Hautklinik fielen unter den routinemäßig bestimmten Laborwerten erneut erhöhte Kalziumwerte auf. Übernahme der Patientin erfolgte unter dem Bild einer akuten Pankreatitis.

Die 28 Jahre alte Patientin befand sich bei der Übernahme in reduziertem AZ bei noch ausreichendem EZ (Größe 163 cm, Gewicht 45 kg) und klarem Bewußtsein. Sie gab an, seit der letzten Nacht krampfartige, in den Rücken ausstrahlende Schmerzen im mittleren Oberbauch zu haben. Bei der neurologischen Untersuchung fiel ein gesteigertes Reflexverhalten auf. RR 120/70 mm HG, Pulsfrequenz 92/min. Die Patientin gab einen Druckschmerz im li. mittleren Oberbauch an. Als Zeichen für einen Subileus waren auskultatorisch nur spärliche Darmgeräusche zu vernehmen.

An pathologischen Laborwerten ist in erster Linie die α -Amylase (4.270 U/l) und die Lipase (3.100 U/l) im Serum zu nennen, ferner das Serum-Kalzium, das auf 6,9 mval/l bei der Aufnahme erhöht war. Die Nierenfunktion war zunächst eingeschränkt (Kreatinin 1,6 mg/dl). Dabei lag das anorganische Phosphat bei 2,6 mg/dl, die Harnsäure bei 10.8 mg/dl. Es bestand eine Leukozytose mit 15.900/cmm. Die Enzyme einschl. der AP (152 U/l) lagen im Normalbereich. Die PTH-Bestimmung im Plasma ergab mit 53 pMol/l einen eindeutig erhöhten Wert (Norm bis 45).

Das EKG zeigte eine Verkürzung der QT-Zeit als Zeichen der Hyperkalzämie.

Bei der Sonographie des Abdomens stellt sich ein deutlich vergrößertes Pankreas dar, das unscharf begrenzt und in seiner Struktur aufgelockert war. Die übrigen Organe waren unauffällig.

Auf eine umfassendere Diagnostik wurde wegen des schlechten AZ der Patientin verzichtet.

Die Hyperkalzämie wurde mit forcierter Diurese (4 l Flüssigkeit parenteral + Lasix) behandelt. Hierunter kam es zu einem leichten Kalziumabfall auf 6,4 mval/l, der jedoch nicht von Dauer war. Nachdem der Serum-Kalziumspiegel am nächsten Tag wieder bei 6,7 mval/l lag, wurde eine Calcitonininfusion durchgeführt (5 IE/kg KG über 6 Std.). Der nach der Infusion gemessene Kalziumwert lag bei 6,2 mval/l. Leider war die Wirkung nur von kurzer Dauer, denn am darauffolgenden Tag wurde ein Wert von 6,9 mval/l bestimmt. Unter Fortsetzung der forcierten Diurese lagen die Kalziumwerte im Serum zwischen 6,0 und 7.2 mval/l. Zwischenzeitlich wurde ein erneuter Therapieversuch mit Calcitonin (5 IE/kg KG über 6 Std.) unternommen. Das vor Beginn auf 6,8 mval/l erhöhte Serum-Kalzium sank auf 6,1 mval/l nach Beendigung der Infusion ab, um am nächsten Tag wieder kontinuierlich auf 7.2 mval/l anzusteigen. Unverträglichkeiten oder Nebenwirkungen laborchemischer Art wurden unter der Calcitoningabe nicht beobachtet.

Mittlerweile hatte sich der Gesamtzustand der Patientin bedeutend gebessert. Die α -Amylase war auf 146 U/l und die Lipase im Serum auf 150 U/l abgefallen. Die Leukozytose war zurückgegangen (9.800/cmm) und die Nierenfunktion hatte sich deutlich gebessert (Kreatinin 1,3 mg/dl). Das anorganische Phosphat war jetzt mit 1,6 mg/dl deutlich erniedrigt, und die Harnsäure war normalisiert (5,5 mg/dl).

Die Patientin wurde bei Wohlbefinden in die hiesige Chirurgie verlegt, wo sich bei der operativen Halsexploration ein Epithelkörperchenadenom am li. oberen Schilddrüsenpol fand. Postoperativ erholte sich die Patientin gut. Von seiten der Pankreatitis traten keine Symptome mehr auf.

Die Patientin I.N. wurde aus einem auswärtigen Krankenhaus unter dem Verdacht auf einen primären HPT übernommen, nachdem dort bereits massiv erhöhte Kalziumwerte im Serum (zwischen 7,5 und 8,4 mval/l) und ein stark überhöhter PTH-Wert (5.100 pg/ml, Norm bis 675) aufgefallen waren. Zur Vorgeschichte ist erwähnenswert, daß bei der Patientin vor 8 Jahren erstmals Nierensteine festgestellt wurden. 1/4 Jahr vor der jetzigen stationären Aufnahme erfolgte eine beidseitige Pyelotomie wegen Nierenbeckenausgußsteinen. Dabei wurde eine chronische Niereninsuffizienz diagnostiziert. Wenig später bemerkte die Patientin eine zunehmende Leistungsminderung und Muskelschwäche, einen gesteigerten Durst mit vermehrtem Wasserlassen.

Aufgenommen wurde jetzt eine 39-jährige, 163 cm große und 56 kg schwere Patientin in reduziertem AZ bei noch wenig eingeschränktem Bewußtsein. Bei der neurologischen Untersuchung fiel ein gesteigertes Reflexverhalten auf. Herz, Lunge und Abdomen zeigten perkutorisch, auskultatorisch und palpatorisch keinen pathologischen Befund. RR 110/75 mm Hg, Pulsfrequenz 124/min.

Im Labor wurde für Serum-Kalzium ein mit 7,7 mval/l stark erhöhter Wert gemessen, der am darauffolgenden Tag auf 8,6 mval/l angestiegen war. Bei bekannter chronischer Niereninsuffizienz lag das Kreatinin bei 3,3 mg/dl, die Kreatinin-Clearance war auf 15 ml/min reduziert, und der Wert für anorganisches Phosphat war auf 4,3 mg/dl erhöht. Das rote Blutbild zeigte eine Anämie (2,5 Mio Erythrozyten/cmm, Hb 8,8 g%, HK 25%). Die BSG war auf 78/135 mm n.W. beschleunigt. Die AP war auf 421 U/l erhöht, und die Bestimmung von PTH im Plasma erbrachte mit 162, 159 und 233 pMol/l (Norm bis 12) extrem erhöhte Werte.

Das EKG ließ keine QT-Verkürzung erkennen.

Bei der Sonographie der Halsregion kam eine 1,5 cm große

runde Struktur dorsal der Schilddrüse zur Darstellung.

Radiologisch zeigte sich auf der Abdomenleeraufnahme eine ausgeprägte Nephrolithiasis beidseits, im Schädel der typische sogenannte Pfeffer- und Salzschädel, an Becken und den Oberschenkeln Demineralisation und streifige Struktur und an den Händen radialeseitige Usuren im Bereich der Mittelfalangen mit beginnender Akroosteolyse. Die Magen-Darm-Passage war unauffällig. Bei der oralen Darstellung der Gallenblase ließ sich dagegen ein Solitärkonkrement darstellen.

Die Untersuchung eines entnommenen Myelotomiezyinders ergab den Befund einer hochgradigen Fibroosteoklasie und einer mäßiggradigen Osteomalazie.

Therapeutisch wurde die Hyperkalzämie mit kalziumarmer Kost, forcierter Diurese (3 l isotonische Kochsalzlösung + Lasix) und Mithramycin (25 µg/kg KG an drei aufeinanderfolgenden Tagen) angegangen. Hierunter kam es zu einem Abfall des Serum-Kalziums von 8,6 auf 6,1 mval/l innerhalb von 4 Tagen. Klinische oder signifikante laborchemische Nebenwirkungen (Kontrolle von Blutbild und Enzymen erst 10 Tage später) der Mithramycinbehandlung wurden nicht beobachtet. Im Anschluß daran wurde die Therapie mit 30 mg/d Prednison über 10 Tage bis zur Operation fortgesetzt. Eine erneute hyperkalzämische Krise entstand in dieser Zeit nicht mehr. Der Kalziumspiegel im Serum war jedoch nach 10 Tagen von 6,1 auf 6,9 mval/l wieder angestiegen.

Die Patientin wurde bei Wohlbefinden mit einem Kalziumwert von 6,9 mval/l im Serum in die hiesige Chirurgie verlegt. Bei der operativen Halsrevision fand sich ein solitäres Epithelkörperchenadenom.

Die Patientin H.F. wurde in die Abteilung für Endokrinologie verlegt, nachdem in einem auswärtigen Krankenhaus, in dem

sie sich anlässlich einer traumatischen Wirbelkörperfraktur befunden hatte, eine Hyperkalzämie festgestellt worden war.

Bei der stationären Aufnahme befand sich die 71-jährige Patientin in gutem EZ (Größe 162 cm, Gewicht 62 kg) bei reduziertem AZ. Sie erschien im Bewußtsein eingeschränkt, in ihrer Haltung schlaff und in den Bewegungen verlangsamt. Das Reflexverhalten war gesteigert. An Herz und Lungen war kein pathologischer Befund zu erheben. RR 140/80 mm Hg, Pulsfrequenz 80/min, die Leber war auf 12 cm vergrößert.

Das Serum-Kalzium war bei der Aufnahme auf 6,1 mval/l erhöht, das anorganische Phosphat auf 1,7 mg/dl erniedrigt. Bei einem Kreatinin von 1,0 mg/dl war die endogene Kreatinin-Clearance auf 43 ml/min eingeschränkt. Die AP lag bei 341 U/l. Im Urin fand sich eine erhöhte Ausscheidung von Phosphat: Phosphat-Clearance 17 ml/min, TRP 64%, PEI + 0,3. Die Kalzium-Ausscheidung lag im Normbereich (7,4 mval/d).

Im EKG waren keine Zeichen einer Hyperkalzämie nachweisbar.

Das Skelettszintigramm ließ einen diffus vermehrten Knochenumbau im Bereich der Schädelkalotte und beider Oberschenkel erkennen.

Die Rö-Aufnahmen des Schädels und der Hände zeigten lediglich eine leichte Demineralisierung, keine Osteolysen.

Eine Sternalpunktion erbrachte keinen Hinweis für ein Plasmozytom.

Unter differentialdiagnostischen Gesichtspunkten erfolgte zunächst eine Therapie mit 30 mg Prednison täglich. Hierunter kam es jedoch zu einem weiteren Anstieg des Serum-Kalziums bis auf 7,7 mval/l. Neben einer kalziumarmen Diät kam daraufhin Mithramycin (25 µg/kg KG) an drei aufeinanderfolgenden Tagen zusammen mit forcierter Diurese (2 l isotone Kochsalzlösung + Lasix) zum Einsatz, was eine rasche Normalisierung

des Serum-Kalziums (5,3 mval/l) zur Folge hatte. Das vorübergehende Auftreten von leichten Durchfällen kann als Nebenwirkung der Mithramycinbehandlung angesehen werden.

Nach Verlegung der Patientin in die hiesige Chirurgie erfolgte dort die Exstirpation eines am re. unteren Schilddrüsenpol gelegenen solitären Nebenschilddrüsenadenoms.

Frau I.H. wurde im Zustand nach Ileocoecalresektion wegen eines Morbus Crohn von der hiesigen Chirurgie übernommen, nachdem dort erhöhte Kalziumwerte aufgefallen waren, die auf Werte von über 8 mval/l anstiegen.

Bei der Übernahme fand sich die 48-jährige Patientin in gutem EZ (Größe 164 cm, Gewicht 64 kg) bei stark beeinträchtigtem Allgemeinbefinden. Die Patientin zeigte sich bei noch ungetrübtem Bewußtsein depressiv und klagsam. Haltung und Bewegung schlaff, deutliche Minderung der groben Kraft, gesteigertes Reflexverhalten. Unauffälliger Herz- und Lungenbefund. RR 120/80 mm Hg, Pulsfrequenz 84/min. Bei der abdominalen Untersuchung fand sich ein Zustand nach Ileocoecalresektion, ansonsten kein pathologischer Befund.

Unter den Laborwerten fiel zunächst ein auf 8,3 mval/l erhöhtes Serum-Kalzium auf. Das anorganische Phosphat zeigte bei einem Kreatinin von 1,3 mg/dl mit 2,4 mg/dl einen normalen Wert. Kreatinin-Clearance 39 ml/min, Phosphat-Clearance 20 ml/min, TRP 49% und PEI + 0,45. PTH im Plasma 67 und 54 pMol/l (Norm bis 12). Harnsäure 10,5 mg/dl, AP 533 U/l, SGOT 23, SGPT 39 und γ -GT 143 U/l. Im übrigen Leukozytose (15.300/cmm) und normochrome Anämie: Erythrozyten 3,7 Mio/cmm, Hb 11,0g%. BSG 62/96 mm n.W.

Im EKG ließen sich lediglich geringgradige linksventrikuläre Erregungsrückbildungsstörungen ablesen.

Die Rö-Aufnahmen des Skeletts zeigten unauffällige kortikale und spongiöse Strukturen ohne Anhalt für einen HPT.

Die Hyperkalzämie wurde mit kalziumarmer Diät, forcierter Diurese und Mithramycin behandelt. Die Patientin erhielt täglich 3 l isotone Kochsalzlösung parenteral zusammen mit 80 mg Lasix und Mithramycin (25 µg/kg KG) an drei aufeinanderfolgenden Tagen. Der dadurch hervorgerufene Kalziumabfall im Serum erreichte mit 5,5 mval/l am 5.Tag nach Therapiebeginn seinen Tiefstpunkt. Die Operation der Patientin erfolgte eine Woche später. Bis zu diesem Zeitpunkt war es zu einem leichten Wiederanstieg des Serum-Kalziums auf 6,1 mval/l gekommen. Andere Laborparameter, die sich im Zusammenhang mit der Therapie verändert hatten, betrafen das anorganische Phosphat im Serum, das einen Abfall auf 1,4 mg/dl zeigte. Die Harnsäure stieg dagegen auf 15,3 mg/dl an. Im Blutbild fielen die Leukozytose von 15.300 auf 12.300, die Erythrozyten von 3,7 auf 3,1 Mio und die Thrombozyten von 410.000 auf 204.000/cmm ab. Bei den vor Therapiebeginn bereits erhöhten Enzymen konnte kein weiterer Anstieg beobachtet werden. Im Gegenteil, die SGOT fiel von 23 auf 14, die SGPT von 39 auf 35, die AP von 533 auf 204 und die γ -GT von 143 auf 39 U/l ab.

Die Patientin wurde in gutem AZ in die hiesige Chirurgische Klinik zurückverlegt. Bei der operativen Halsexploration fand sich ein Nebenschilddrüsenadenom am li. unteren Schilddrüsenpol.

Der Patient H.N. litt seit einem halben Jahr an Schmerzen im rechten Oberbauch, Völlegefühl und gelegentlichem Erbrechen. Einen Monat vor der stationären Aufnahme gesellten sich Gliederschmerzen und eine extreme Müdigkeit hinzu, die zur stationären Einweisung in ein auswärtiges Krankenhaus führten. Dort fielen erhöhte Kalziumwerte auf, und eine entsprechende Diagnostik begründete den Verdacht auf einen primären HPT.

Als Nebentbefunde wurden eine Sigmadivertikulose und Cholelithiasis festgestellt. Die Übernahme des Patienten in die Abteilung für Endokrinologie erfolgte im Zustand der hyperkalzämischen Krise.

Bei der Aufnahme wurde ein 56-jähriger, leicht übergewichtiger Patient (Größe 172 cm, Gewicht 78 kg) in mittlerem AZ vorgefunden. Bewußtsein leicht eingeschränkt, depressive Grundstimmung. Die Befragung ergab Kopfschmerzen im Stirnbereich, Obstipation, Polyurie und Nykturie, Belastungsdyspnoe, gelegentlich Herzbeklemmungen. Das Reflexverhalten war deutlich gesteigert. Unauffälliger Befund an Herz und Lungen. RR 150/100 mm Hg, Herzfrequenz 84/min. Bei der abdominalen Palpation gab der Patient einen Druckschmerz im Bereich der Gallenblase an.

Unter den Laborbefunden imponierte in erster Linie die Hyperkalzämie mit einem Serum-Kalzium von 8,2 mval/l. Das anorganische Phosphat zeigte bei eingeschränkter Nierenfunktion (Kreatinin 1,9 mg/dl, Kreatinin-Clearance 18 ml/min) mit 2,6 mg/dl einen normalen Wert. AP 192 U/l. Für PTH im Plasma fanden sich mit 92, 94 und 88 pMol/l stark erhöhte Werte (Norm bis 12). Nach Besserung der Nierenfunktion konnte eine Hyperphosphaturie festgestellt werden: Phosphat-Clearance 17 ml/min, TRP 48%, PEI + 0,52. Dabei lag das anorganische Phosphat im Serum bei 1,2 mg/dl.

Im EKG kam die Hyperkalzämie in Form einer leichten Verkürzung der QT-Zeit zum Ausdruck.

Im Röntgen-Bild zeigte das Skelett eine allgemeine Herabsetzung des Kalksalzgehaltes. An den Händen kamen einzelne Zysten zur Darstellung.

Die Behandlung mit kalziumarmer Kost, forcierter Diurese (3 l isotone Kochsalzlösung + Lasix) und Mithramycin (25 µg/kg KG) an drei aufeinanderfolgenden Tagen führte zur raschen Rück-

bildung der Hyperkalzämie. Das Serum-Kalzium fiel am 5.Tag nach Einsetzen der Behandlung auf 5,6 mval/l ab und hielt sich für eine weitere Woche bis zum Operationstermin auf diesem Niveau. Als Nebenwirkung der Mithramycintherapie fand sich ein leichter Anstieg der Enzyme. SGOT stieg von 7 auf 14, SGPT von 7 auf 42, γ -GT von 9 auf 22 U/l an. Beim Blutbild fand sich ein Abfall der Leukozyten von 6.300 auf 5.300, der Erythrozyten von 4,2 auf 3,8 Mio und der Thrombozyten von 250.000 auf 183.000/cmm. Die Harnsäure stieg vorübergehend auf 6,8 mg/dl an. Die Nierenfunktion besserte sich, ablesbar an einem Kreatininabfall von 1,9 auf 1,3 mg/dl.

Der Patient wurde in gutem AZ in die hiesige Chirurgie verlegt, wo sich ein zystisches Epithelkörperchenadenom am re. oberen Schilddrüsenpol fand.

Die Übernahme des Patienten O.L. aus der hiesigen Urologie erfolgte im Zustand nach rechtsseitiger Nephrektomie wegen einer septischen Hydronephrose. Die pathologisch-anatomische Aufarbeitung des Operationspräparates offenbarte ein ausgedehntes, teils papilläres, teils hellzelliges Nierenbeckenkarzinom mit sekundärer Hydronephrose. Prä- wie postoperativ bestand eine Hyperkalzämie, zu deren Abklärung der Patient von der Abteilung für Endokrinologie übernommen wurde.

Bei der Aufnahme gab der 71-jährige Patient an, in den letzten 4 Wochen 20 kg Gewicht verloren zu haben. Er klagte über Appetitverlust und Obstipation bei gleichzeitig vermehrtem Durstgefühl. Der Patient befand sich in somnolentem Zustand bei depressiver Grundstimmung. RR 160/80 mm Hg, Pulsfrequenz 84/min.

Die laborchemischen Veränderungen betrafen vorwiegend das Serum-Kalzium, das sich zunächst noch unter 6 mval/l bewegte. Im übrigen fand sich eine Leukozytose bis 20.600/cmm, die BSG war auf 97/118 mm n.W. beschleunigt. Serum-Kreatinin war

auf 1,6 mg/dl erhöht, der Wert für anorganisches Phosphat im Serum lag bei 3,3 mg/dl und sank vorübergehend auf 1,4 mg/dl ab. Im Urin fand sich eine erhöhte Ausscheidung von Kalzium (28 mval/d) und Phosphat (Phosphat-Clearance 19 ml/min, TRP 42% und PEI + 0,45). Die Bestimmung von PTH im Plasma ergab einmal einen mit 0,8 ng/ml normalen Wert (Norm bis 1), ein anderes Mal war der Wert auf 1,2 ng/ml erhöht.

Im Verlauf des stationären Aufenthaltes kam es zu einem plötzlichen Anstieg des Serum-Kalziums von 5,7 auf 8,2 mval/l. Diese Entgleisung des Elektrolythaushaltes ging mit zunehmender Inappetenz, Nausea, Erbrechen und Bewußtseinstörung einher.

Neben der bereits verordneten kalziumarmen Kost und forcierter Diurese (3 l isotonische Kochsalzlösung + Lasix) wurde nun zusätzlich Prednison (30 mg täglich) und Mithramycin (25 µg/kg KG über 2 Tage) verabreicht. Hierdurch konnte eine rasche Senkung der Serum-Kalziums auf 6,2 mval/l bewirkt werden. An laborchemischen Nebenwirkungen der Mithramycintherapie kann ein geringer Anstieg der Harnsäure von 7,7 auf 8,2 mg/dl und ein Abfall der Thrombozyten von 207.000 auf 173.000/cmm angeführt werden. Der Abfall der Erythrozyten von 3,6 auf 3,4 Mio/cmm kann als nicht signifikant angesehen werden.

Da im Knochenszintigramm keine umschriebene metastasenverdächtige Anreicherung der Aktivität zur Darstellung kam und in den Röntgenbildern des Skeletts lediglich degenerative Veränderungen und keine Metastasen nachweisbar waren, wurde der Patient unter dem Verdacht auf einen primären HPT zur Exploration der Halsorgane in die hiesige Chirurgie verlegt. Es wurden dort zwei normalgroße Epithelkörperchen sowie ein adenomverdächtiges, kirschgroßes Gebilde aus dem vorderen Mediastinum entnommen. Die histologische Aufarbeitung der Operationspräparate ergab zweimal Epithelkörperchengewebe ohne Strukturen eines Adenoms und einmal regressiv verändertes Schilddrüsengewebe. Postoperativ fiel der Kalziumspiegel von 7,6 auf 4,8 mval/l, um dann wieder auf erhöhte Werte

(5,7 mval/l) anzusteigen. Ein erneuter exzessiver Kalziumanstieg wurde durch frühzeitigen Einsatz der forcierten Diurese verhindert. Wenige Tage später kam es jedoch zum Exitus letalis durch irreversibles Herz- und Kreislaufversagen. Eine Obduktion wurde von den Angehörigen verweigert.

Zusammenfassend läßt sich sagen, daß ein primärer HPT durch die operative Halsrevision ausgeschlossen wurde. Die extreme Hyperkalzämie läßt sich auch nicht durch den hochnormalen und den leicht erhöhten PTH-Wert erklären. Auf der anderen Seite ergab sich kein Anhalt für Knochenmetastasen, so daß in diesem Fall am ehesten an die Produktion einer PTH-ähnlichen Substanz durch das Nierenbeckenkarzinom gedacht werden muß.

Der Patient K.Sch. war unter dem Verdacht auf einen Tumor im Nierenbereich in die Urologische Universitätsklinik eingewiesen worden, wo radiologisch eine stumme Niere rechts festgestellt wurde. Die Übernahme in die Abteilung für Endokrinologie erfolgte wegen einer Pneumonie mit Pleuritis links.

Bei der körperlichen Untersuchung wurde ein 57-jähriger abgemagerter Patient (Größe 178 cm, Gewicht 49 kg) in schlechtem AZ vorgefunden, der bei getrübttem Bewußtsein zeitlich und örtlich desorientiert war. Bei der neurologischen Untersuchung zeigte sich ein gesteigertes Reflexverhalten. Der Patient klagte vor allem über vermehrten Durst. Eine Polyurie und Obstipation konnten erfragt werden. Klinisch wurden die Zeichen einer Exsikkose festgestellt. Bei der Auskultation der Lungen fanden sich links basal grobblasige RG's, ein Pleurareiben bei abgeschwächtem Atemgeräusch und gedämpfter Klopfeschall. Im Abdomen ließ sich eine faustgroße Resistenz links para-umbilical palpieren.

Unter den routinemäßig bestimmten Laborparametern imponierte besonders das Serum-Kalzium, das auf 7,7 mval/l erhöht war. Der Wert für anorganisches Phosphat lag bei stark eingeschränk-

ter Nierenfunktion (Kreatinin 3,6 mg/dl) bei 3,4 mg/dl. Die AP war auf 346 U/l erhöht und die BSG auf 75/108 mm n.W. beschleunigt. Die PTH-Bestimmung ergab mit 0,5 ng/ml einen normalen Wert (Norm bis 1).

In den Röntgen-Aufnahmen des Skeletts kam eine hochgradige Osteoporose zur Darstellung. Für Knochenmetastasen ergab sich kein Anhalt.

Therapeutisch mußte zunächst die Hyperkalzämie angegangen werden. Dies geschah in der Hauptsache mit Prednison (100 mg/d) und einem Mithramycinstoß (25 µg/kg KG), aber auch mit kalziumarmer Diät und forcierter Diurese (6 l isotone Kochsalzlösung + Lasix). Hierunter sank das Serum-Kalzium innerhalb von 3 Tagen von 7,7 auf 5,5 mval/l ab. Die Nierenfunktion besserte sich, erkennbar an einem Kreatininabfall auf 2,8 mg/dl. Dennoch kam es bei deutlich gebessertem AZ des Patienten zu einem plötzlichen Exitus letalis.

Bei der Autopsie offenbarte sich eine frische Coronarthrombose der re. Herzkranzarterie als Todesursache. Weiter wurden ein hypernephroides Nierenkarzinom li., eine Pleurakarzinose bds., eine Nierenarterienstenose mit Schrumpfniere rechts und eine ältere Lungenembolie nachgewiesen. Die Knochen zeigten eine ausgeprägte Osteoporose. Da Knochenmetastasen nicht gefunden werden konnten, kann der Möglichkeit der Bildung einer PTH-ähnlichen Substanz als Ursache für die Hyperkalzämie eine hohe Wahrscheinlichkeit beigemessen werden.

Bei dem Patienten E.E. war vor einem Vierteljahr eine rechtsseitige Nephrektomie wegen eines Plattenepithelkarzinoms des Nierenbeckens durchgeführt worden. Ein Anhalt für Metastasen hatte sich zum damaligen Zeitpunkt (nach Anamnese der Ehefrau: Röntgenuntersuchungen einschließlich Lymphographie) nicht ergeben. Die jetzige Einweisung erfolgte wegen zunehmender Verschlechterung des AZ mit Verwirrtheit und Bewußtseinstörung.

Die Anamnese ergab, daß der Patient in den letzten Wochen 5 kg Gewicht verloren hatte, und daß seit dieser Zeit eine Heiserkeit besteht. An weiteren Symptomen waren Inappetenz, Erbrechen und Obstipation aufgetreten.

Bei der körperlichen Untersuchung fand sich der 63-jährige Patient in schlechtem AZ bei ausreichendem EZ (Größe 182 cm, Gewicht 72 kg). Der Patient war nicht voll ansprechbar, zeitlich und räumlich desorientiert und in seinen Bewegungen verlangsamt. Neurologisch fiel eine Minderung der groben Kraft auf bei lebhaftem Reflexverhalten. An den Thoraxorganen ergab sich kein pathologischer Befund. RR 170/90 mm Hg, Pulsfrequenz 68/min. Das Abdomen war gebläht und diffus druckschmerzhaft. Die Leber war vergrößert und stark druckempfindlich. Beide Nierenlager waren sehr klopfschmerzhaft. Im Bereich des re. Nierenlagers konnte eine derbe Resistenz getastet werden.

Pathologische Laborparameter waren bei der Aufnahme eine auf 67/110 mm n.W. beschleunigte BSG, eine Leukozytose von 20.100/cmm, ein Serum-Kalzium von 7,3 mval/l. Von den Enzymen war die GLDH mit 4,9 U/l und die α -GT mit 64 U/l erhöht, die AP dagegen mit 134 U/l normal. Das anorganische Phosphat lag bei eingeschränkter Nierenfunktion (Kreatinin 1,6 mg/dl, Kreatinin-Clearance 59 ml/min) mit 3,3 mg/dl im Normbereich. Im Urin fand sich eine erhöhte Ausscheidung von Kalzium (37 mval/l) und Phosphat (Phosphat-Clearance 20 ml/min, TRP 52% und PEI + 0,30).

Trotz kalziumarmer Diät und forcierter Diurese (4 l isotonische Kochsalzlösung + Lasix) kam es zu einem Anstieg des Serum-Kalziums auf 8,5 mval/l innerhalb von 8 Tagen. Im Zusammenhang damit trübte der Patient bewußtseinsmäßig vollends ein und entwickelte eine Ateminsuffizienz, so daß er auf die Intensivstation verlegt werden mußte. Eine assistierte Beatmung war trotz der Bewußtlosigkeit des Patienten nur unter Sedierung möglich. Es wurde jetzt zur Beseitigung der Hyperkalzämie zusätzlich Mithramycin (25 µg/kg KG an 4 aufeinander-

derfolgenden Tagen) und Prednison (30 mg/d) eingesetzt. Fünf Tage nach Beginn der Mithramycintherapie hatte das Kalzium mit 5,4 mval/l einen normalen Wert erreicht. Trotz ausgeglichenem Elektrolythaushalt blieb ein Aufklären der Bewußtseinslage des Patienten aus. Es kam zu einem Blutdruckabfall, der den Einsatz von Dopamin erforderlich machte, und schließlich verstarb der Patient einen Tag später an einem therapie-refraktären Herz- und Kreislaufversagen.

Bei der Obduktion kam ein teilweise nekrotisches faustgroßes Tumorrezidiv im Bereich der re. Nierenloge mit Infiltration des peripelvinen Fett- und Muskelgewebes zum Vorschein. Der Tumor war in die re. Nebenniere und die Vena cava inferior eingebrochen. Metastasen fanden sich in Lymphknoten, Leber und Myocard. Knochenmetastasen konnten nicht nachgewiesen werden, so daß man in diesem Fall die Bildung einer Substanz mit PTH-ähnlicher Struktur und Wirkungen durch den Tumor als Ursache für die Hyperkalzämie annehmen kann.

Der Patient P.T. war bereits vor 2 Monaten schon einmal ohne äußeren Anlaß gestürzt und hatte sich dabei eine Schulterprellung re. zugezogen. Es machte sich in der darauffolgenden Zeit eine zunehmende Müdigkeit, Verwirrtheit und körperliche Schwäche bemerkbar, die schließlich zur Einweisung führten.

Bei der stationären Aufnahme befand sich der normalgewichtige (Größe 175 cm, Gewicht 75 kg) 46-jährige Patient in schlechtem AZ, bei getrübttem Bewußtsein und starker Minderung der groben Kraft. Der Blutdruck war auf 170/100 mm Hg erhöht, die Pulsfrequenz auf 124/min beschleunigt. Über dem lateralen Rand der re. Scapula ließ sich ein faustgroßer Tumor tasten, der mit dem Schulterblatt fest verbunden war. Die Untersuchung von Herz, Lungen und Abdomen war unauffällig.

Unter den Laborbefunden zeigte sich die BSG mit 88/133 mm n.W. stark beschleunigt. Das Serum-Kalzium stieg von anfänglich

8,0 auf 8,6 mval/l am darauffolgenden Tag an, bei einer AP im oberen Grenzbereich (196 U/l). Die Nierenfunktion war stark eingeschränkt (Kreatinin 2,5 mg/dl, Kreatinin-Clearance 18 ml/min), das anorganische Phosphat im Serum lag im Normbereich (3,0 mg/dl). Die Kalziumausscheidung im Urin war normal (8,6 mval/d). Die Bestimmung von PTH im Plasma ergab mit 1,4 pMol/l (Norm bis 12) einen völlig normalen Wert und schloß damit einen Hyperparathyreoidismus aus.

Im EKG ließ sich eine Verkürzung der QT-Zeit demonstrieren.

In den Röntgen-Aufnahmen kamen ein faustgroßer Tumor im Bereich des re. Schultergelenkes und außerdem Osteolysen im Femur und im Sitzbein zur Darstellung.

Die Behandlung umfaßte neben kalziumarmer Kost und forcierter Diurese (4 l isotonische Kochsalzlösung + Lasix) die tägliche Gabe von 30 mg Prednison und Mithramycin (25 µg/kg KG an 4 aufeinanderfolgenden Tagen). Hierunter trat eine Normalisierung des Serum-Kalziums auf 4,9 mval/l innerhalb von 6 Tagen ein. Eine Nebenwirkung der Mithramycinbehandlung kann in der Suppression der Thrombozyten von 289.000 auf 155.000/cmm gesehen werden. Die Leukozyten stiegen dagegen von 12.200 auf 24.300 und die Erythrozyten hielten sich konstant bei 3,9 Mio/cmm. Trotz forcierter Diurese kam es zu einer kontinuierlichen Verschlechterung der Nierenfunktion mit einem Kreatininanstieg bis 8,5 mg/dl, wahrscheinlich im Rahmen von Gewebsuntergang im Tumorbereich. Der Patient verstarb im protrahierten Schock, nachdem der Blutdruck trotz höchster Mengen Dopamin nicht mehr aufrechtzuerhalten war.

Bei der Autopsie wurde ein Urothelkarzinom mit multiplen Metastasen in Knochen, Lunge und Myocard nachgewiesen.

Der Patient H.Sch. wurde zur Dialyse in das hiesige Klinikum verlegt, nachdem er zunächst in ein auswärtiges Krankenhaus

zur Abklärung von Rückenschmerzen bei seit längerem anhaltendem Fieber, Blutbildveränderungen und zunehmender Verwirrtheit aufgenommen worden war. Dort war ebenfalls bereits eine Hyperkalzämie aufgefallen.

Bei der Aufnahme wurde ein 72-jähriger, weder zeitlich noch örtlich orientierter Patient in schlechtem AZ vorgefunden. Aufgrund des getrübten Bewußtseinszustandes und der Verwirrtheit war eine eigene Anamnese des Patienten nicht möglich. Durch Fremdanamnese ließ sich eine progrediente Symptomatik von seiten des Gastrointestinaltrakts in Form von Inappetenz, Übelkeit, Erbrechen und Obstipation eruieren. Bei der neurologischen Untersuchung zeigte sich ein gesteigertes, seitengleiches Verhalten der Muskeleigenreflexe. Über den Lungen ließen sich grobblasige RG's bei Bronchialatmen auskultieren. Das Herz war verbreitert mit einem Systolikum über der Spitze. Blutdruck 150/90 mm Hg, Pulsfrequenz 108/min. Die Untersuchung des Abdomens ergab keinen auffälligen Befund.

Laborchemisch imponierte neben dem auf 4,3 mg/dl erhöhten Serumkreatinin als Ausdruck der massiven Nierenfunktionseinschränkung eine ausgeprägte Hyperkalzämie mit 7,1 mval/l. Die Kalziumausscheidung im Urin war mit 7,1 mval/d normal. Die Serum-Eiweißelektrophorese (Gesamteiweiß 8,9g%) wies mit einer schmalbasigen Gammazacke bei einem Anteil von 55 rel% auf die Grundkrankheit hin. Der Knochenmarksausstrich bestätigte ein diffus wachsendes Plasmozytom mit einem Anteil von 23% Plasmazellen. Im Blutbild zeigte sich eine leichte normochrome normozytäre Anämie (Erythrozyten 3,8 Mio/cmm, Hb 11,6 g%).

Unter forcierter Diurese (4 l isotone Kochsalzlösung + Lasix) und einer einmaligen Gabe von 2 g Prednison kam es zu einer Normalisierung des Serum-Kalziumspiegels auf 5,3 mval/l innerhalb von 7 Tagen. Gleichzeitig besserte sich die Nierenfunktion. Kreatinin fiel von 4,4 auf 2,4 mg/dl, die Harnsäure von 13,4 auf 8,4 mg/dl und das anorganische Phosphat von

4,4 auf 3,3 mg/dl ab. Die Ausglei-chung des Elektrolythaushal-tes hatte jedoch keinen Effekt auf die Bewußtseinslage des Patienten. Es entwickelte sich eine zunehmende respiratori-sche Insuffizienz, weshalb der Patient beatmet werden mußte. Im weiteren Verlauf traten rezidivierende Bronchopneumonien sowie eine ausgedehnte gastrointestinale Blutung auf, die konservativ beherrscht werden konnte. Der Patient verstarb schließlich im protrahierten Kreislaufversagen.

Bei der Obduktion fanden sich als Todesursache die Zeichen des Links- und Rechtsherzversagens, außerdem eine Broncho-pneumonie bds., eine Hydronephrose der re. Niere mit völligem Schwund des Nierenparenchyms, ein frisches Ulcus im Corpus ventriculi und Schleimhautblutungen im Magen und Oesophagus. Für die Hyperkalzämie konnten zahlreiche bis kirschgroße osteolytische Tumorherde im Knochenmark der unteren Wirbel-säule, im Sternum und im Bereich des Femurkopfes verantwor-tlich gemacht werden. Dies bestätigte die Befunde des Rö-Bil-des, wonach eine kleinfleckige Demineralisierung in der Wir-belsäule und zystische Aufhellungen im Femurkopf zur Darstel-lung kamen.

Bei dem Patienten J.B. war bereits vor 4 Jahren anläßlich einer pathologischen Schenkelhalsfraktur ein IgA-Plasmozytom mit beginnender diffuser Nierenparenchymschädigung festge-stellt worden. Obgleich zahlreiche osteolytische Herde im Schädel existierten, wurde keine Elektrolytentgleisung im Serum beobachtet. Eine kleinknotige Leberzirrhose (alkohol-toxisch bedingt) wurde später histologisch nachgewiesen. Vor einem halben Jahr kam es im Rahmen der Grunderkrankung erst-mals zur Hyperkalzämie und zur dekompensierten Niereninsuf-fizienz. Radiologisch zeigte sich trotz kombinierter Alkeran-Prednison-Therapie eine erhebliche Vermehrung und Größenzu-nahme der Osteolysen. Aus diesem Grund erfolgte eine pro-phy-laktische Marknagelung des re. Oberschenkels. Die jetzi-

ge stationäre Aufnahme erfolgte wegen einer zunehmenden Bewußtseinseintrübung des Patienten.

Bei der Untersuchung fand sich ein 68-jähriger präkomatöser Patient, der zeitlich und örtlich desorientiert und verwirrt war. Er klagte über Kreuzschmerzen und gab einen Druckschmerz im Oberbauch an. Das Reflexverhalten war unauffällig. Blutdruck 170/90 mm Hg, Pulsfrequenz 80/min.

Im Labor wurde ein auf 9,7 mval/l extrem erhöhter Serum-Kalziumwert gemessen. Die BSG war mit 152/155 mm n.W. maximal beschleunigt. Das Blutbild ergab eine normochrome normozytäre Anämie, Thrombozyten 93.000/cmm. Die Niere war in ihrer Funktion eingeschränkt (Kreatinin 3,1 mg/dl, Kreatinin-Clearance 39 ml/min), das anorganische Phosphat lag bei 2,4 mg/dl, die AP bei 137 U/l.

Das EKG zeigte entsprechend dem Elektrolytbefund eine starke Verkürzung der QT-Zeit.

Bei der Behandlung der Hyperkalzämie kamen neben kalziumarmer Kost und forcierter Diurese (3 l isotonische Kochsalzlösung + Lasix) auch Prednison (100 mg/d) und Mithramycin (25 µg/kg KG an 3 aufeinanderfolgenden Tagen) zur Anwendung. Unter der intensiven Therapie kam es zum Abfall des Serum-Kalziums von 9,7 auf 4,6 mval/l innerhalb von 7 Tagen. Das Auftreten von Durchfällen kann als Nebenwirkung der Mithramycinbehandlung angesehen werden. Nebenwirkungen laborchemischer Art wurden kaum beobachtet. Lediglich bei den harnpflichtigen Substanzen ließ sich ein Anstieg verzeichnen. Kreatinin stieg von 3,1 auf 4,3 mg/dl und die Harnsäure von 7,7 auf 9,3 mg/dl. Ein Abfall von Leukozyten, Erythrozyten und Thrombozyten trat nicht ein. Bei normalisiertem Elektrolythaushalt verstarb der Patient am akuten Herz-Kreislaufversagen.

Bei der Sektion fand sich ein Lungenödem als Zeichen eines terminalen Linksherzversagens. Weiter fanden sich im wesent-

lichen ein sog. Schrotschußschädel und ausgedehnte tumoröse Plasmazellproliferationen in den Markräumen aller Wirbelkörper, des Sternums und der Rippen, eine Milz mit Blutbildungsherden, eine ausgeprägte Nephrokalkinose mit erheblichem Parenchymverlust und eine kleinknotige Leberzirrhose.

Die Einweisung der Patientin K.P. erfolgte wegen unklarer Gewichtsabnahme, Rückenschmerzen und einem anlässlich einer ärztlichen Untersuchung aufgefallenen Tumor in der re. Mamma.

Bei der Aufnahme befand sich die 66-jährige Frau in einem reduzierten AZ bei noch gutem EZ (Größe 153 cm, Gewicht 50 kg). Die Patientin war müde und abgeschlagen, zeitlich und örtlich jedoch voll orientiert. Die Muskeleigenreflexe waren lebhaft. Im äußeren oberen Quadranten der re. Mamma fand sich ein pflaumengroßer Tumor mit unregelmäßiger Oberfläche, der gegen die Unterlage, jedoch nicht gegen die Haut verschieblich war. In der re. Axilla ließ sich ein derber, kirschgroßer Lymphknoten tasten. Die Patientin gab einen Klopfschmerz im Bereich der unteren BWS an. Der Herz- und Lungenbefund war im wesentlichen unauffällig. Blutdruck 120/80 mm Hg, Pulsfrequenz 58/min.

Im Labor fiel in der Hauptsache ein mit 7,0 mval/l stark erhöhter Kalziumwert auf. Das anorganische Phosphat lag bei eingeschränkter Nierenfunktion (Kreatinin 1,7 mg/dl, Kreatinin-Clearance 55 ml/min) mit 3,4 mg/dl im Normbereich. Im Urin fand sich keine erhöhte Ausscheidung von Phosphat und Hydroxyprolin. Weiter fielen eine mit 36/72 mm n.W. beschleunigte BSG und ein auf 247 U/l erhöhter Wert für die AP auf.

Bei der Mammographie zeigte die re. Mamma multiple Makro- und Mikrokalzifikationen und streifige Drüsenstrukturen. Die Probeexzision erbrachte die Diagnose eines szirrhösen Mammakarzinoms mit ausgeprägter Lymphangiosis carcinomatosa.

Im Knochenszintigramm zeigten sich verstärkte Knochenumbauvorgänge im Bereich der Schädelkalotte, der unteren BWS, der mittleren LWS, der Rippen und des Schultergürtels im Sinne einer ausgeprägten Skelettmetastasierung.

In den Röntgen-Aufnahmen der Knochen kamen in der HWS, BWS und LWS fleckige Knochenstrukturen mit teilweisen Aufhellungen und Verdichtungen und daneben Deckplatteneinbrüche des 11. BWK und des 3. LWK zur Darstellung.

Die Behandlung zielte zunächst auf eine Beseitigung der Elektrolytstörung. Unter kalziumarmer Diät, forcierter Diurese (2 l isotonische Kochsalzlösung + Lasix) und 30 mg Prednison täglich normalisierte sich der Kalziumspiegel im Serum und betrug schließlich bei der Entlassung 4,6 mval/l.

Operativ wurde im Hinblick auf die Gesamtsituation der Patientin lediglich eine großzügige Gewebsentnahme aus der re. Mamma vorgenommen. Eine Chemotherapie mit Endoxan und Methotrexat im Wechsel mit Fluor-Uracil und Vincristin bei täglicher Gabe von Prednison wurde angeschlossen. Die Patientin wurde in einem weitgehend gebesserten Zustand in die hausärztliche Weiterbehandlung entlassen.

Herr B.Sch. war ein 66-jähriger Patient, der innerhalb des letzten Jahres 27 kg Gewicht verloren hatte. Beim letzten stationären Aufenthalt in der hiesigen Klinik wurden laparoskopisch Lebermetastasen bei unbekanntem Primärtumor festgestellt. Das Serum-Kalzium war zum damaligen Zeitpunkt mit 5,0 mval/l völlig normal. Anlaß zur jetzigen Aufnahme war eine akut aufgetretene Makrohämaturie.

Bei der Untersuchung fanden sich bei dem Patienten (Größe 170 cm, Gewicht 66 kg) klinische Zeichen der Exsikkose. Das Bewußtsein war getrübt bei depressiver Grundstimmung. Subikterisches Hautkolorit. Blutdruck 200/90 mm Hg. Auskulta-

torisch ließ sich ein systolisches Geräusch über der Herzspitze wahrnehmen. Die Leber war vergrößert, die Oberfläche höckrig bei derber Konsistenz. Der Patient klagte einereits über einen vermehrten Durst mit häufigem Harndrang, auf der anderen Seite über Appetitlosigkeit, insbesondere Abneigung gegen Fleisch. Er gab an, in den letzten Tagen keinen Stuhlgang mehr gehabt zu haben. Bei der neurologischen Untersuchung fiel ein gesteigertes Verhalten der Muskeleigenreflexe auf.

Unter den Laborbefunden imponierten die Enzyme als pathologisch (SGOT 39, SGPT 48, GLDH 18,7, AP 1.320 und α -GT 1.100 U/l). Der Prothrombinwert war auf 40% erniedrigt. Das Serum-Kalzium war auf 8,7 mval/l erhöht. Im Urin fand sich eine erhöhte Ausscheidung von Kalzium (21 mval/d) und Phosphat (Phosphat-Clearance 17,3 ml/min, TRP 49% und PEI + 0,42) wie bei einem Hyperparathyreoidismus. PTH im Plasma zeigte jedoch mit 0,45 ng/ml (Norm bis 1) einen niedrig-normalen Wert.

In den Röntgen-Aufnahmen des Thorax kam eine Hilusverdichtung zur Darstellung.

Im EKG fanden sich keine Anhaltspunkte für eine Hyperkalzämie.

Zwei Tage nach der Aufnahme kam es zum spontanen Sistieren der Blutung. Da sich von urologischer Seite kein Anhalt für eine renale oder vesikale Blutungsquelle ergab, muß eine Gerinnungsstörung im Rahmen einer ausgedehnten Lebermetastasierung als wahrscheinliche Ursache der Makrohämaturie angesehen werden.

Die Behandlung der Hyperkalzämie erfolgte mit forcierter Diurese (3 l isotone Kochsalzlösung + Lasix), der zweimaligen Gabe von Mithramycin (25 µg/kg KG) und Prednison (50 mg/d). Darunter kam es zu einem Abfall des Serum-Kalziums von 8,7 auf 5,7 mval/l innerhalb von 5 Tagen. Der Patient verstarb jedoch an einem toxischen Herzversagen infolge seiner Grunderkrankung.

Die Obduktion ergab ein gallertartiges Pankreaskarzinom mit multiplen bis walnußgroßen Lebermetastasen und dadurch bedingter massiver intrahepatischer Cholestase. Ferner fanden sich Lungenmetastasen mit Lymphangiosis carcinomatosa, multiple Metastasen der Pleura visceralis sowie mehrere bis linsengroße Metastasen im re. Schenkelhals, die als Ursache für die Hyperkalzämie gelten können.

Bei der Patientin I.K. waren seit etwa 5 Jahren tetanische Anfälle (Pfötchenstellung der Hände, Zittern, Taubheitsgefühl um den Mund) aufgetreten, die jeweils durch Kalziumzufuhr unterbrochen wurden. An Medikamenten nahm sie zuletzt 3 x 1 AT 10 Perle und 1 Tabl. Calcium-Sandoz forte tgl. zu sich. Zusätzlich hatte sie vom Hausarzt wegen weiterhin bestehender tetaniformer Anfälle 3 Kalzium-Injektionen pro Woche i.v. erhalten. Nachdem nun anlässlich einer ambulanten Untersuchung der Patientin ein Kalziumwert von 8.8 mval/l im Serum festgestellt worden war, erfolgte die sofortige stationäre Aufnahme.

Bei der Anamnese klagte die 39-jährige Patientin über zunehmende Angstgefühle in der letzten Zeit, ferner Libidoverlust, zunehmende Inappetenz, Übelkeit und Erbrechen, Polydipsie und Polyurie und eine Neigung zu Obstipation. Die Patientin befand sich in mäßigem AZ, war depressiv und klagsam. Das Bewußtsein erschien noch ungetrübt, das Reflexverhalten normal lebhaft. An beiden Augen bestand eine Konjunktivitis. Thorax- und Abdominalorgane waren klinisch unauffällig. Blutdruck 170/100 mm Hg, Pulsfrequenz 88/min.

Unter den Laborbefunden fiel besonders das mit 8,6 mval/l exzessiv erhöhte Serum-Kalzium auf. Dabei war die Nierenfunktion deutlich eingeschränkt (Kreatinin 2,5 mg/dl, Harnsäure 10,3, Harnstoff 64 und anorganisches Phosphat 3,1 mg/dl). Die übrigen Laborwerte im Serum, darunter die AP (103 U/l),

waren normal. Im Unrin fand sich eine erhöhte Phosphatausscheidung (Phosphat-Clearance 26 ml/min, TRP 51% und PEI + 1,288) wie bei einem Hyperparathyreoidismus. Die PTH-Bestimmung im Plasma ergab jedoch mit 23 pMol/l einen niedrignormalen Wert (Norm bis 45).

Im EKG fand sich eine Verkürzung der QT-Zeit als Hinweis auf die Hyperkalzämie.

Radiologisch erfolgte kein Nachweis spontan schattengebender Konkreme oder einer Nephrokalzinose in der Nierenleeraufnahme. Nach Kontrastmittelgabe kam es nur zu einer flauen Anfärbung beider Nieren, so daß eine Feinbeurteilung nicht möglich war.

Die konsiliarische psychiatrische Untersuchung bestätigte den Verdacht auf eine Angstneurose als Ursache für die Hyperventilationstetanie der Patientin.

Die Therapie der Hyperkalzämie bestand in der Verabreichung einer kalziumarmen Diät, einer forcierten Diurese (3 l isotonische Kochsalzlösung + Lasix tgl. über 5 Tage) unter Einhaltung einer erhöhten Trinkmenge von 2 l/d. Innerhalb von 10 Tagen hatte der Kalziumspiegel mit 5,5 mval/l den Normalbereich erreicht, und bei der Entlassung wenige Tage später lag er bei 5,2 mval/l. Die Nierenfunktion besserte sich ebenfalls kontinuierlich. Es kam zu einem Abfall auf 1,3 mg/dl für Kreatinin, 5,8 mg/dl für Harnsäure, 39 mg/dl für Harnstoff und 2,0 mg/dl für anorganisches Phosphat. Die Patientin wurde in gutem AZ nach Hause entlassen. Eine Psychotherapie wurde eingeleitet.

Bei der Patientin M.G. war seit 7 Jahren eine chronische Niereninsuffizienz bekannt. Vor 6 Jahren wurde sie zweimal wegen dekompensierter Niereninsuffizienz behandelt. Dabei wurde erstmalig eine Hyperkalzämie festgestellt (8,5 mval/l). Zwi-

schenzeitlich kam es zu mehrfachen Dekompensationen der Niereninsuffizienz. Es wurde eine ständige Behandlung mit Diuretika, unter anderem mit Thiaziden, durchgeführt. Nachdem auswärts mehrmals leicht erhöhte PTH-Werte gemessen worden waren, war jetzt eine operative Revision des Halses und des oberen Mediastinums unter dem Verdacht auf einen Hyperparathyreoidismus erfolgt, wobei sich jedoch kein Epithelkörperchenadenom finden ließ. Die Patientin wurde anschließend von der Abteilung für Endokrinologie in Mainz zur weiteren Abklärung übernommen.

Bei der Aufnahme fand sich eine 58-jährige Patientin in gutem AZ und EZ (Größe 165 cm, Gewicht 68 kg) bei klarem Bewußtsein. Sie klagte über vermehrten Durst und häufiges Wasserlassen sowie eine Obstipation. Thorax- und Abdominalorgane waren klinisch unauffällig. Blutdruck 160/95 mm Hg, Pulsfrequenz 80/min.

Die Laborwerte bei der Aufnahme zeigten eine normochrome, normozytäre Anämie (Erythrozyten 3,5 Mill/cmm, Hb 10,8 g%). Kalzium war auf 7,4 mval/l erhöht, die Nierenfunktion stark eingeschränkt (Kreatinin 4,5 mg/dl, Kreatinin-Clearance 15 ml/min). Normale Befunde ergaben sich für anorganisches Phosphat (2,2 mg/dl), AP (62 U/l), Eiweißelektrophorese, Immunglobuline, Myelogramm (Sternalpunktion), Kalziumausscheidung im Urin. Die PTH-Bestimmung im Plasma ergab mit 3,1 und 3,8 pMol/l völlig normale Werte (Norm bis 12). Unter i.v.-Kalziumbelastung (nach Normalisierung des Serum-Kalziumspiegels) zeigte sich eine ebenso normale Suppression des PTH. Die selektiven Blutentnahmen aus den ableitenden Schilddrüsen- und Halsvenen ergaben an keiner Stelle eindeutig erhöhte PTH-Werte.

Weder arteriographisch noch phlebographisch gelang die Darstellung eines Nebenschilddrüsenadenoms am voroperierten Hals. In den großen Röhrenknochen ließen sich radiologisch neben einer mäßigen Demineralisierung kleine zystische Ver-

änderungen zeigen, während das Handskelett auch in Mammographietechnik völlig unauffällig zur Darstellung kam. Im Infusionsnephrotomogramm konnten pyelonephritische Schrumpfnieren bds. und ein spontan schattengebendes Konkrement im Hohlraumssystem nachgewiesen werden.

In der Histologie der Beckenkammbiopsie ließ sich ein florider Knochenumbau nicht erkennen. Der Befund entsprach dem einer behandelten und jetzt verstärkt ossifizierten Osteomalazie (starke Verbreiterung der Spongiosabälkchen und der Corticalis mit reichlich neugebildeten Geflecht- und Lamellenknochenanteilen).

Die Behandlung der Hyperkalzämie umfaßte neben kalziumarmer Diät, erhöhtem oralen Flüssigkeitsangebot (3 l/d) und forcierter Diurese (2 l isotone Kochsalzlösung + Lasix i.v. über 4 Tage) den Einsatz von Mithramycin (25 µg/kg KG an 4 aufeinanderfolgenden Tagen) und Calcitonin (5 IE/kg KG, ebenfalls viermal) sowie anschließend Prednison (30 mg/d über 10 Tage) im Sinne eines therapeutischen Dent-Testes. Hierunter kam es zunächst unter den zuerst genannten Maßnahmen zu einer Normalisierung des Serum-Kalziums am 5. Behandlungstag auf 5,0 mval/l. Anschließend sank der Kalziumspiegel unter dem Einfluß von Prednison weiter bis in den subnormalen Bereich (3,5 mval/l) ab, was als ein weiteres Kriterium gegen einen Hyperparathyreoidismus spricht. Die Kalziumwerte normalisierten sich jedoch nach Absetzen von Prednison rasch und lagen in den darauffolgenden Wochen ohne weitere Therapie meist unter 5,0 mval/l. Weiter kam es unter der Behandlung zu einer deutlichen Verbesserung der Nierenfunktion. Kreatinin sank von 4,5 auf 2,6 mg/dl. Therapiebedingte Nebenwirkungen wurden im vorliegenden Fall weder klinisch noch laborchemisch nachgewiesen. Es traten keine signifikanten Blutbildveränderungen ein. Eine Kontrolle der Enzyme im direkten Anschluß an die Mithramycinbehandlung war jedoch nicht erfolgt.

Die Patientin wurde in gutem AZ bei Wohlbefinden nach Hause entlassen. Ein Hyperparathyreoidismus konnte durch die oben genannten Befunde sicher ausgeschlossen werden. Für eine paraneoplastische Hyperkalzämie hatte eine umfangreiche Diagnostik ebenfalls keinen Anhalt ergeben. Hyperkalzämien können jedoch auch unter diuretischer Therapie mit Thiaziden auftreten. Da bei der Patientin eine chronische Niereninsuffizienz auf dem Boden von pyelonephritischen Schrumpfnieren bds. vorlag und sie deshalb ständig mit Diuretika, u.a. mit Esidrix, behandelt wurde, muß dies als die wahrscheinlichste Ursache für die Hyperkalzämie angesehen werden. Für diese Annahme spricht auch die Tatsache, daß nach Normalisierung des Serum-Kalziumspiegels im weiteren Verlauf ohne Therapie nie mehr erhöhte Kalziumwerte gemessen wurden.

2.2. Methodik der Laboratoriumsbestimmungen

Mit Ausnahme der Parathormonbestimmung erfolgten alle Laboruntersuchungen im Klinisch-Chemischen Zentrallaboratorium der II. Medizinischen Universitätsklinik in Mainz (Prof. Dr. Prellwitz). Die Bestimmung des Gesamt-Kalziums erfolgte durch Atomabsorption (FL 6, Zeiss). Zur Erfassung von Therapie-nebenwirkungen wurden Leber- (SGOT, SGPT) und Nierenparameter (Kreatinin, Harnstoff, Harnsäure) sowie hämatologische Befunde (Erythrozyten-, Leukozyten- und Thrombozytenzahl) herangezogen. SGOT und SGPT wurden nach der optimierten Standardmethode im Centrifischem 400 (Union Carbide) bestimmt. Die Werte für anorganisches Phosphat, Harnstoff, Harnsäure und Kreatinin wurden im Autoanalyzer SMA 6/60 plus (Technicon) gemessen, und die Ermittlung der Erythrozyten-, Leukozyten und Thrombozytenzahl geschah im Coulter-Counter Modell Senior. Die Parathormonbestimmung erfolgte radioimmunologisch (1) zunächst durch Prof. Ziegler im Zentrum für Innere Medizin der Universität Ulm und seit 1977 durch das Labor der Abteilung für Endokrinologie und Stoffwechsel an der II. Medizinischen Universitätsklinik in Mainz.

Normalbereiche: Kalzium im Serum 4,3 - 5,5 mval/l und im Urin 6-17 mval/d, anorganisches Phosphat im Serum 2,2-4,2 mg/100 ml, Phosphat-Clearance 9-13 ml/min, TRP 85-90%, PEI $\pm$ 0,09, Harnstoff 20-60 mg/100 ml, Harnsäure 4,2-7,8 mg/100 ml bei Männern, 2,6-6,3 bei Frauen, und Kreatinin im Serum 0,7-1,4 mg/100 ml, endogene Kreatinin-Clearance 90-140 ml/min, SGOT bei Männern 6-21 U/l, bei Frauen 5-18 U/l und SGPT 6-23 bei Männern und 5-21 U/l bei Frauen. Im Blutbild Leukozyten 4.800 - 10.800/cmm, Erythrozyten bei Frauen 4,2-5,4 Mio/cmm, bei Männern 4,6-6,2 Mio/cmm, Thrombozyten 100.000-300.000/cmm.

2.3. Therapie der hyperkalzämischen Krise

Als Basistherapie diente immer eine kalziumarme Kost (150 mg Kalzium pro Tag) und die forcierte Diurese mit 2-4 Litern physiologischer Kochsalzlösung und 40-100 mg Furosemid (Lasix^R) pro 24 Stunden und Kaliumersatz, unter Bilanzbedingungen und Berücksichtigung der kardiovaskulären und renalen Situation des Patienten. Ziel war es, eine Urinausscheidung von mehr als 3 Litern pro 24 Stunden zu erreichen.

Zusätzlich kamen zur Anwendung:

- Mithramycin (Mithramycin "Pfizer"), 25 µg/kg KG, gelöst in 1 Liter 5%iger Glukoselösung als Infusion über 4-6 Stunden, einmalig oder eventuell an bis zu vier aufeinanderfolgenden Tagen.
- Salm-Calcitonin (Calcitonin-Sandoz^R), 5 IE/kg KG als i.v.-Infusion in physiologischer Kochsalzlösung über 6-7 Stunden.
- Prednison, 30 mg/d, bei paraneoplastischer Hyperkalzämie bis zu 100 mg/d.

2.4. Statistik

Aus den Einzelwerten x und deren Anzahl n erfolgte die Berechnung des arithmetischen Mittels $\bar{x}$ und der Standardabweichung SE. Zur Prüfung auf Signifikanz diente der t-Test. P-Werte $> 0,05$ wurden als nicht signifikant angesehen.

3. ERGEBNISSE

Der mittlere Serum-Kalziumspiegel aller Patienten war mit $8,05 \pm 0,7$ ($\pm$ SE) mval/l vor Einsatz der Therapie außerordentlich stark erhöht (Abb. 1). Dabei zeigte sich das Ausgangs-Kalzium der Patienten mit primärem Hyperparathyreoidismus mit $8,0 \pm 0,6$ mval/l nicht signifikant verschieden ($p = 0,5$) von den Hyperkalzämien infolge paraneoplastischer Geschehen mit einem mittleren Ausgangs-Kalzium von $8,2 \pm 0,9$ mval/l. Unter unterschiedlicher Therapie ließ sich das Kalzium im Durchschnitt um $2,4 \pm 1,0$ mval/l senken. Die Abbildungen 2 und 3 zeigen die individuellen Therapieerfolge, gemessen am Kalziumabfall nach erfolgter Therapie bei den Hyperkalzämien infolge Nebenschilddrüsenüberfunktion (Abb. 2) und den Tumor-Hyperkalzämien (Abb. 3). Die im Einzelfall unterschiedlich starke Kalziumsenkung ist zum großen Teil auf die verschieden bemessene Therapie zurückzuführen. Tabelle 2 gibt einen Überblick über die im einzelnen angewandte Therapieform und den daraus resultierenden Abfall des Serum-Kalziums unter Berücksichtigung der Grundkrankheit. In allen Fällen waren kalzium-arme Diät und forcierte Diurese Grundlage der Behandlung. Unter den übrigen getroffenen Maßnahmen zeigte sich die Mithramycintherapie in der verwendeten Dosierung anderen Behandlungsformen durch einen raschen und anhaltenden Effekt bei geringer Nebenwirkungshäufigkeit überlegen.

3.1. Wirkung von Mithramycin

Die über eine Hemmung der Osteoklasten zustande kommende Wirkung (23, 25) von Mithramycin setzt rasch ein, erkennbar an einem deutlichen Abfall des Serum-Kalziums bereits nach 24 Stunden. Abbildung 4 zeigt den Therapieeffekt einer 3-maligen Mithramycingabe bei 4 Patienten mit primärem Hyperparathyreoidismus. Die stark überhöhte mittlere Kalziumkonzentration im Blut von $8,2$ mval/l sank gleichmäßig stark ab und erreichte am 5.Tag nach Therapiebeginn mit einem Wert von $5,6$ mval/l beinahe die obere Normgrenze.

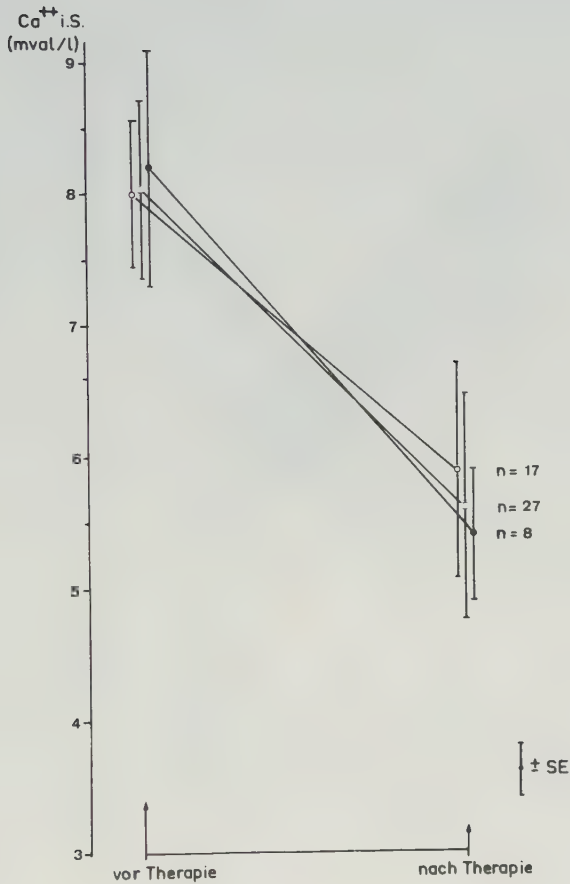


Abb. 1: Mittleres Serum-Kalzium bei 27 hyperkalzämischen Krisenzuständen vor und nach Therapie (□—□); davon bei Patienten mit primärem Hyperparathyreoidismus (○—○, n = 17) und mit malignen Grundkrankheiten (●—●, n = 8).

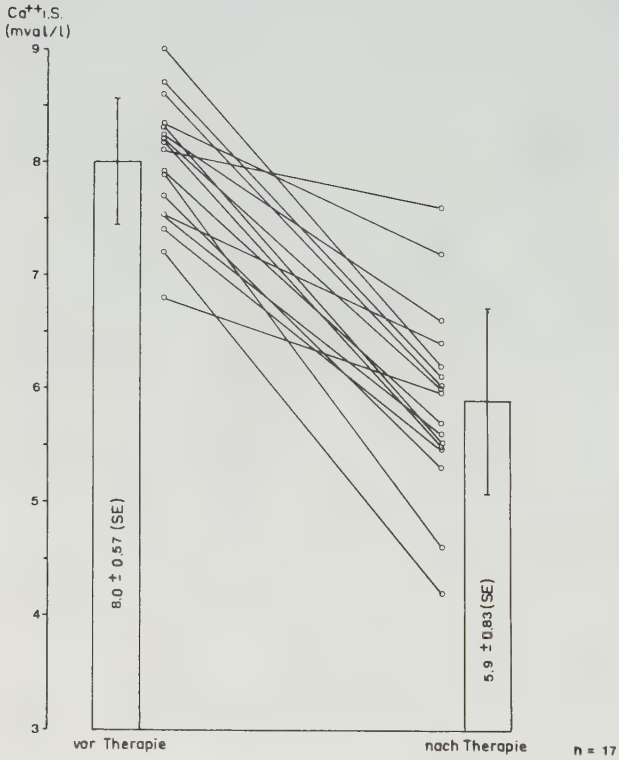


Abb. 2: Kalziumabfall bei 17 Patienten mit primärem Hyperparathyreoidismus unter unterschiedlicher Therapie.

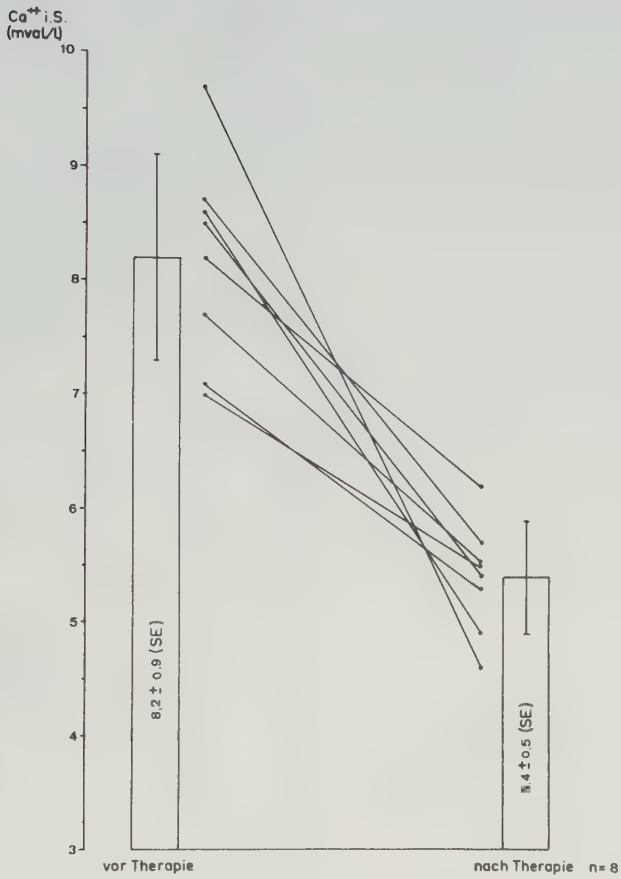


Abb. 3: Therapiebedingter Abfall des Serum-Kalziums bei 8 Patienten mit Tumor-Hyperkalzämie.

Tabelle 2: Therapie von 27 hyperkalzämischen Krisenzuständen bei 24 Patienten mit Grundkrankheiten unterschiedlicher Ätiologie

Nr.	Name	Alter	Geschl.	Diagnose	Ausgangs- Kalzium- (mval/l)	Therapie	Kalzium nach Ther. (mval/l)	Kalzium- abfall (mval/l)	PTH	Verlauf
1	D.D.	40	w	pHPT	7,5	M ² , Pred. 30 mg/d	5,6	1,9	-	Op
2	K.B.	70	w	pHPT	7,9	Pred. 30 mg/d	5,7	2,2	↑	Op
3	P.G.	71	w	pHPT	7,9 7,2	M ⁴ M ²	4,6 4,2	3,3 3,0	↑	Op
4	R.M.	74	m	pHPT, Adeno-Ca	8,1	Pred. 30 mg/d	7,6	0,5	↑	Exitus
5	A.Th.	73	w	pHPT	9,0	M ¹	6,2	2,8	↑	Op
6	L.Sch.	64	w	pHPT	8,2	Pred. 30 mg/d	6,0	2,2	↑	Op
7	A.C.	55	m	pHPT	7,5	Pred. 30 mg/d	6,4	1,1	↑	Op
8	W.A.	36	m	pHPT	7,4	M ⁴	5,5	1,9	↑	Op
9	H.S.	54	m	pHPT	8,2 8,3 8,7	M ¹ , Pred. 30 mg/d M ¹ , Pred. 30 mg/d M ¹	6,6 7,2 6,1	1,6 1,1 2,6	↑	Op
10	M.O.	28	w	pHPT	6,8	Calc. 5 IE/kg	6,1	0,7	↑	Op
11	I.N.	39	w	pHPT	8,6	M ³	6,1	2,5	↑	Op
12	H.F.	71	w	pHPT	7,7	M ³	5,3	2,4	↑	Op
13	I.H.	48	w	pHPT	8,3	M ³	5,5	2,8	↑	Op
14	H.N.	56	m	pHPT	8,2	M ³	5,6	2,6	↑	Op
15	O.L.	71	m	Nieren-Ca	8,2	M ² , Pred. 30 mg/d	6,2	2,0	↑	Exitus
16	K.Sch.	57	m	Nieren-Ca	7,7	M ¹ , Pred. 100 mg/d	5,5	2,2	n	Exitus
17	E.E.	64	m	Nieren-Ca	8,5	M ⁴ , Pred. 30 mg/d	5,4	3,1	n	Exitus
18	P.Th.	46	m	Nieren-Ca ⁺	8,6	M ⁴ , Pred. 30 mg/d	4,9	3,7	n	Exitus
19	H.Sch.	71	m	Plasmozytom ⁺	7,1	Pred. 2g einmalig	5,3	1,8	-	Exitus
20	J.B.	58	m	Plasmozytom ⁺	9,7	M ³ , Pred. 100 mg/d	4,6	5,1	n	Exitus
21	K.P.	66	w	Mamma-Ca ⁺	7,0	Pred. 30 mg/d	5,5	1,5	n	Op
22	D.C.H.	55	m	Darmlin- Karzinom	8,7	M ² Dosed 50 mg/d	5,7	3,0	-	Exitus

22	u. u. u. u.	u. u.	III	Erkrankungs- form	u. u. u.	III	Erkrankungs- form	u. u. u.	III	Erkrankungs- form	u. u. u.	III	Erkrankungs- form
23	I. K.	39	w	Vit. D-Intoxik.	8,8	u. u. u.	III	Erkrankungs- form	u. u. u.	III	Erkrankungs- form	u. u. u.	III
24	M. G.	58	w	Thiazid-Diuret.- Unverträglichk.	7,4	u. u. u.	III	Erkrankungs- form	u. u. u.	III	Erkrankungs- form	u. u. u.	III

Zeichenerklärung: M^{1,2,3,4} = 1-, 2-, 3- oder 4-malige Gabe von Mithramycin (25 µg/kg KG)

- Calc. = Calcitonin
- Pred. = Prednison
- Ca = Carcinom
- + = mit Knochenmetastasen
- = keine Bestimmung
- n = Normalwert
- ↑ = erhöhter Wert

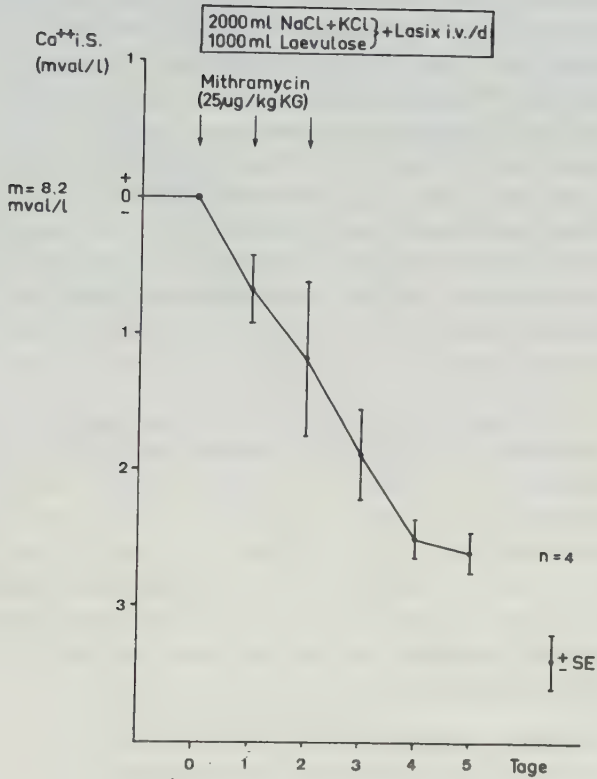


Abb. 4: Kalziumsenkender Effekt von Mithramycin (25 µg/kg KG, Gabe an 3 aufeinanderfolgenden Tagen) bei 4 Patienten mit primärem Hyperthyreoidismus.

Der Mithramycineffekt auf die Kalziumkonzentration ist dosisabhängig und wahrscheinlich auch abhängig von der Grundkrankheit. Wir fanden eine ausgeprägte Wirkung schon nach einmaliger Mithramycingabe sowohl bei Patienten mit pHPT als auch bei solchen mit malignen Primärerkrankungen (Abb. 5). Durch Wiederholung des Mithramycinstoßes ließ sich die kalziumsenkende Wirkung bedeutend steigern. Daß nach 4-maliger Mithramycingabe kein stärkerer Kalziumabfall mehr gesehen wurde als nach 3-maliger Gabe, ist wahrscheinlich auf die zu geringe Fallzahl zurückzuführen. Im übrigen schien jedoch die Hyperkalzämie auf dem Boden eines pHPT besser auf das Zytostatikum anzusprechen als die Tumor-Hyperkalzämie, die stets gleichzeitig mit Kortikosteroiden in unterschiedlicher Dosierung behandelt wurde.

Auch intraindividuell konnte ein verschieden starkes Ansprechen auf Mithramycin nachgewiesen werden. Abbildung 6 zeigt den Kalziumverlauf bei einem Patienten mit pHPT. Bei einem Ausgangskalzium von 7,9 mval/l kam es im Verlauf und nach Verabreichung von 4 Mithramycinstößen zu einem steilen Kalziumabfall bis auf 4,6 mval/l am 5. Tag nach Therapiebeginn. Ein erneuter Kalziumgipfel ließ sich mit der halben Menge in gleichem Maße beheben. Das Kalzium sank bis auf 4,2 mval/l (untere Normgrenze) in den folgenden Tagen ab.

Klinisch relevante Nebenwirkungen konnten auch bei Verwendung höherer Mithramycindosen nicht beobachtet werden. Tabelle 3 gibt eine Übersicht über das Verhalten der Nieren- und Leberparameter sowie Erythrozyten, Leukozyten und Thrombozyten unter unterschiedlich dosierter Mithramycinbehandlung. Mithramycin hatte keinen negativen Einfluß auf die Nierenfunktion. In einigen Fällen von initial eingeschränkter Nierenfunktion wurde unter der Behandlung eher eine Tendenz zur Besserung gesehen. Die Transaminasen stiegen dagegen auf das Zytostatikum im Durchschnitt geringgradig an. Die höchsten Werte für SGOT und SGPT wurden bei einem Patienten mit pHPT

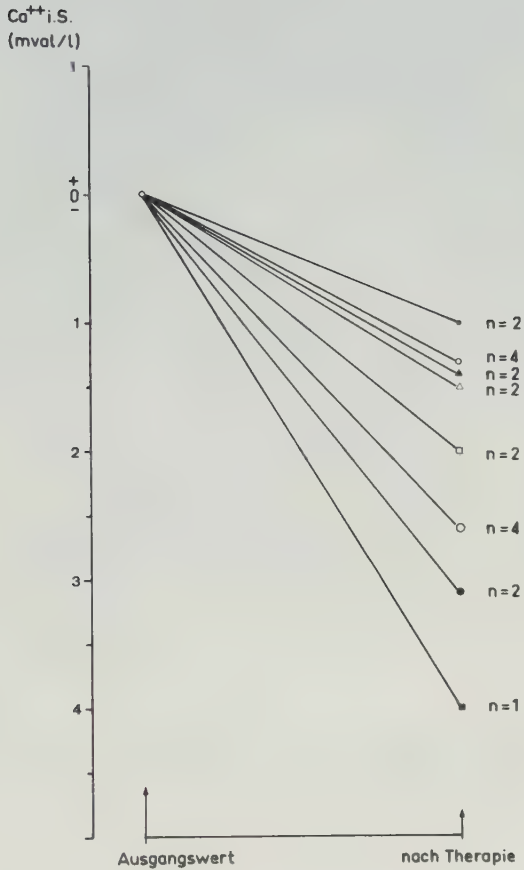


Abb. 5: Wirkung einer 1- (○), 2- (△), 3- (◊) und 4-maligen (◻) Mithramycingabe ohne Prednison bei Patienten mit pHPT und mit Prednison (●, ▲, ◐, ■) bei Patienten mit malignen Grundkrankheiten.

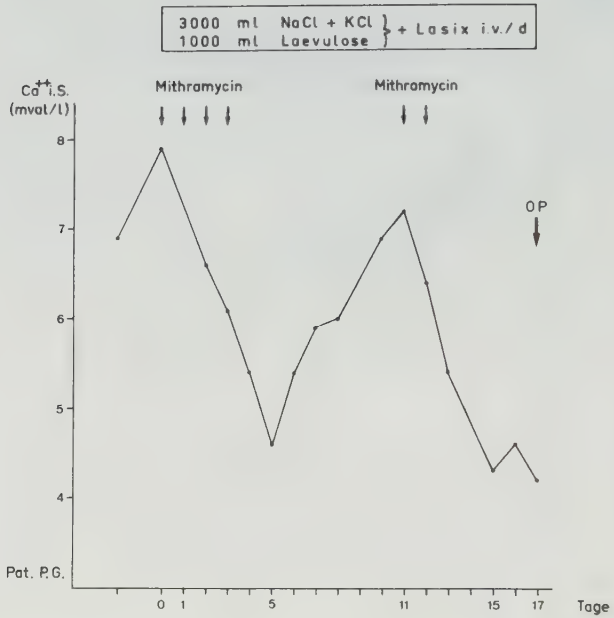


Abb. 6: Mithramycintherapie von 2 hyperkalzämischen Krisenzuständen bei einem Patienten mit pHPT.

Tabelle 3: Veränderungen von Leber- und Nierenparametern
und des Blutbildes unter der Therapie mit
Mithramycin

Untersuchung (Normalwerte)	n	vor Mithramycin	nach Mithramycin
SGOT (6-21 U/l)	5	12	16
SGPT (6-33 U/l)	5	17	38
Kreatinin (0,7-1,4 mg/dl)	11	2,0	1,9
Harnstoff (20-60 mg/dl)	9	49	45
Harnsäure (4,2-7,8 mg/dl)	9	6,6	7,4
Erythrozyten in Mio/cmm	10	3,8	3,5
Leukozyten in 10^3 /cmm	8	10,4	10,4
Thrombozyten in 10^3 /cmm	4	287	172

nestimmt, einen Tag nachdem er 4 Mithramycinstöße erhalten hatte (SGOT 83 U/l, SGPT 189 U/l). Hier fehlen allerdings zum Vergleich die entsprechenden Werte vor Therapiebeginn. Erythrozyten- und Leukozytenzahlen wurden durch die von uns verwendeten Mithramycindosen nicht beeinflußt. Dagegen zeigte sich eine durch höhere Behandlungsdosen hervorgerufene Verminderung der Thrombozytenzahlen, mit einer Ausnahme jedoch nie unter 100.000/cmm. Nur in einem Fall von paraneoplastischer Hyperkalzämie sank die Thrombozytenzahl besonders stark ab (von 220.000 auf 46.000/cmm), nachdem der Patient innerhalb von 6 Wochen 7 Mithramycinstöße erhalten hatte. Erythrozyten und Leukozyten blieben bei diesem Patienten uneinflußt.

3.2. Wirkung von Prednison

Prednison, von dem angenommen wird, daß es im wesentlichen die enterale Kalziumresorption herabsetzt (21), wurde meist in einer Dosierung von 30 mg/d im Sinne eines therapeutischen Dent-Testes angewandt. Beim pHPT blieb es im Durchschnitt aller Fälle ohne Wirkung auf das Serum-Kalzium (Abb. 7). Es fand sich keine signifikante Veränderung im Serum-Kalziumspiegel ($p > 0,5$) unter der Gabe von 30 mg Prednison pro Tag bei 6 Patienten mit pHPT. Im Unterschied dazu war bei einem Patienten mit maligner Grunderkrankung (Pat. K.P.) selbst in dieser geringen Dosierung ein deutlicher Kalziumabfall zu beobachten. Bei gesicherter paraneoplastischer Hyperkalzämie wurde Prednison auch höher dosiert (bis 100 mg/d) verabreicht. Daß eine Differenzierung zwischen pHPT und Tumorleiden auf diesem Wege nicht immer möglich ist, zeigen die Reaktionen von 2 Patienten mit pHPT (Pat. D.D., Pat. L.Sch.). Unter der 10-tägigen Therapie mit 30 mg Prednison pro Tag sanken die Kalziumwerte von 8,2 auf 6,0 mval/l (Pat. L.Sch.) bzw. von 7,5 auf 6,4 mval/l (Pat. D.D.) ab (Abb. 8).

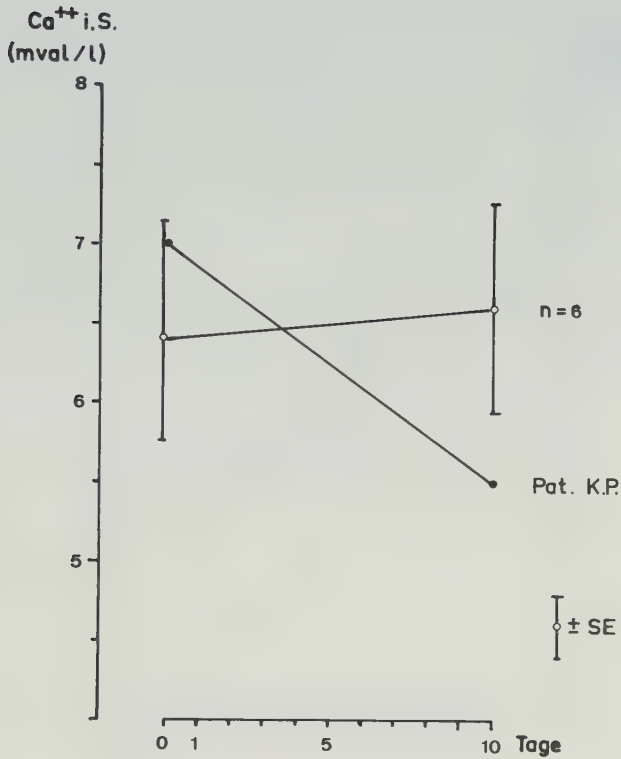


Abb. 7: Wirkung von Prednison (30 mg/d über 10 Tage) beim primären Hyperparathyreoidismus (o—o, n = 6) und paraneoplastischer Hyperkalzämie (●—●, Pat. K.P.).

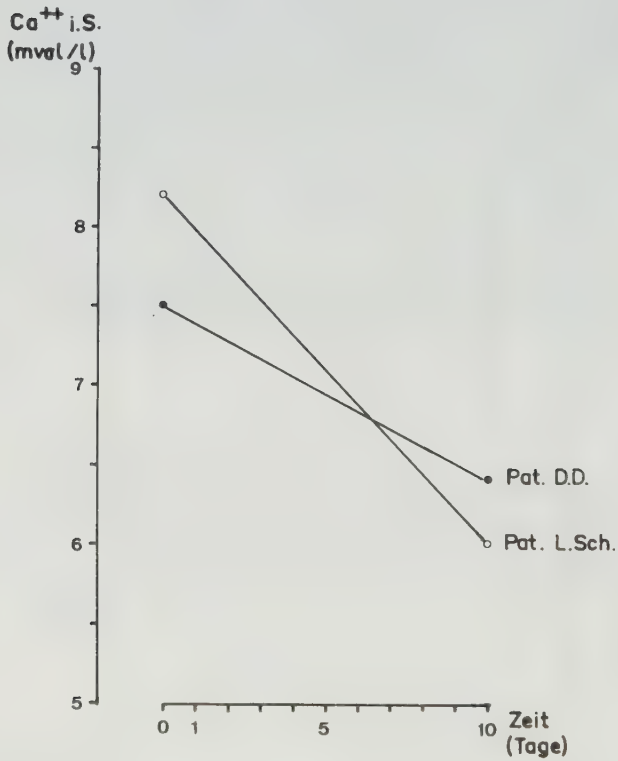


Abb. 8: Abfall des Serum-Kalziums unter der 10-tägigen Behandlung mit 30 mg Prednison pro Tag bei 2 Patienten mit primärem Hyperparathyreoidismus.

3.3. Wirkung von Calcitonin

Calcitonin hat bezüglich der Regulation des Serum-Kalziumspiegels einen zweifachen Angriffspunkt. Zum einen vermindert es den Kalziumausstrom aus dem Knochen, und zum anderen bewirkt es eine erhöhte Kalziumausscheidung durch die Nieren. Die therapeutische Dosis liegt zwischen 5 und 10 IE pro kg KG. Es wurde bei einem Patienten mit pHPT (Pat. M.O.) in der niedrigen Dosis von 5 IE/kg KG zweimal gegeben. Hierdurch ließ sich das Serum-Kalzium akut um 0,7 bzw. 0,5 mval/l senken (Abb. 9). Nachteilig war der nur kurz anhaltende kalziumsenkende Effekt. Die Wirkung war am nächsten Tag nicht mehr nachweisbar.

3.4. Effekte einer kombinierten Therapie

Bei 2 Patienten mit pHPT und einem mittleren Ausgangskalzium von 8,0 mval/l fiel das Serum-Kalzium nach einer 3-maligen Mithramycingabe um 2,3 auf 5,7 mval/l ab. Die im Anschluß an die Mithramycingaben durchgeführte Prednisontherapie (30 mg/d) verhinderte das Auftreten erneuter Krisenzustände über eine verhältnismäßig lange Zeit (Abb. 10), so daß die Patienten ohne größere Eile der Diagnostik unterzogen und anschließend operiert werden konnten.

In einem anderen Falle von pHPT wurde der Wiederanstieg von Kalzium nach einmaliger Mithramycingabe zwar möglicherweise durch Prednison gebremst, aber nicht verhindert. Am 8.Tag nach Mithramycin folgte die 2. und 3 Tage später die 3. Entgleisung des Kalziumhaushaltes. In diesem Falle konnte jedoch durch Calcitonin (5 IE/kg KG) eine entscheidende Verstärkung und Verlängerung der Mithramycin-induzierten Kalziumsenkung erreicht werden (Abb. 11).

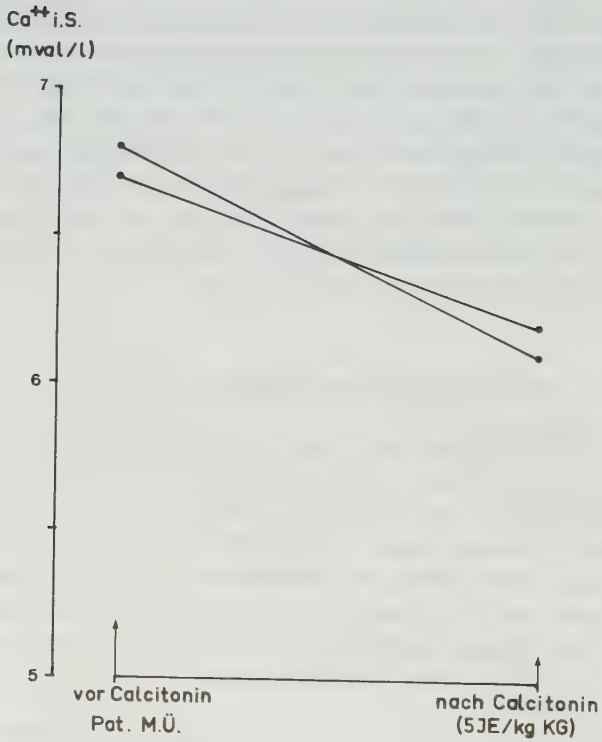


Abb. 9: Wirkung von Calcitonin (5 IE/kg KG) auf den Kalziumspiegel beim primären Hyperparathyreoidismus.

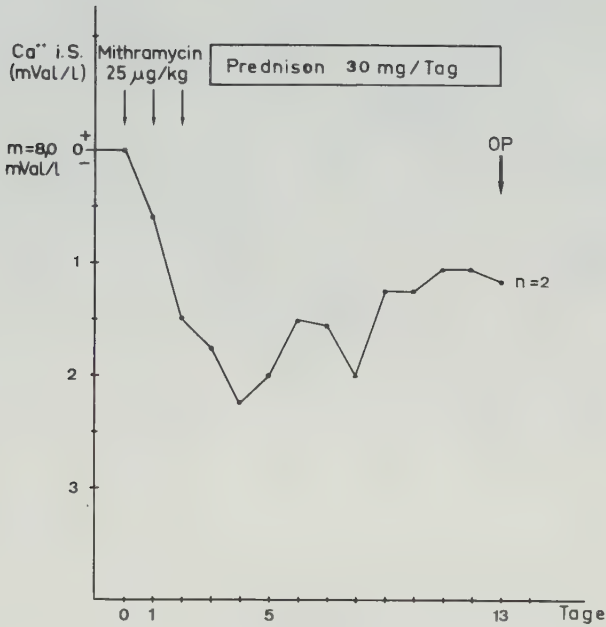


Abb. 10: Effekte von Mithramycin (25 µg/kg KG an 3 aufeinanderfolgenden Tagen) und anschließender Prednisontherapie (30 mg/d über 10 Tage) bei Patienten mit parathyreotoxischer Hyperkalzämie.

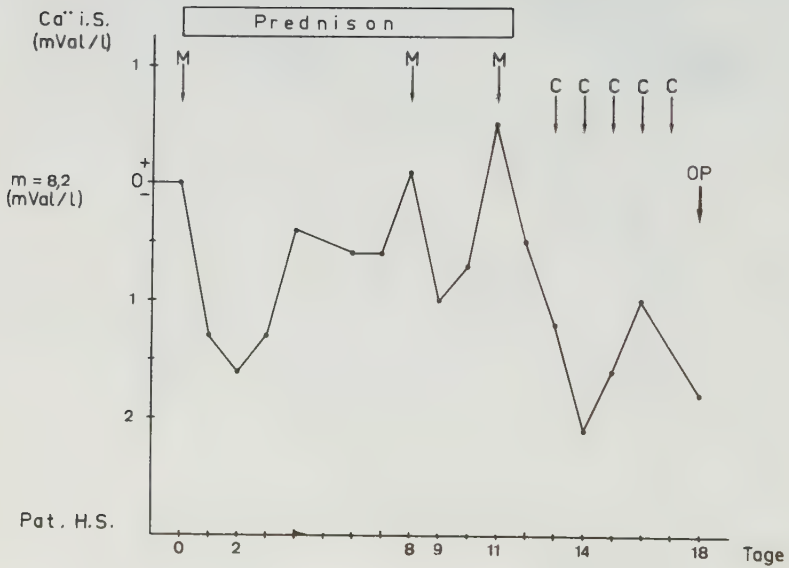


Abb. 11: Kombinierte Behandlung einer parathyreotoxischen Krise mit Mithramycin (M, 25 µg/kg KG), Prednison (30 mg/d) und Calcitonin (C, 5 IE/kg KG).

4. DISKUSSION

Zur Therapie der Hyperkalzämie werden in der Fachliteratur unterschiedliche Schemata erwähnt (forcierte Diurese mit Flüssigkeitszufuhr und Furosemid, Infusionen von Phosphat, EDTA, Natriumcitrat, Natriumsulfat, Mithramycin, Calcitonin, Gabe von Kortikosteroiden, Dialyse), auf die im Rahmen dieser Arbeit nicht alle eingegangen werden soll.

Die Grundlage der Behandlung bestand hier neben einer kalziumarmen Diät in der forcierten Diurese mit 2-4 Litern physiologischer Kochsalzlösung und 40-100 mg Furosemid (Lasix^R) pro 24 Stunden. Die spezifische Wirkung der forcierten Diurese besteht in der Hemmung der Kalzium-Rückresorption im proximalen Tubulus durch Natrium-Ionen (31). Hinzu kommt noch der allgemeine Schwemmeffekt aufgrund der gesteigerten Diurese. Nach Angaben aus der Literatur kann mit dieser Methode eine effektive Kalziumausschwemmung erreicht werden. Unter der ein- bis zweistündlichen Verabreichung von 80-100 mg Lasix und entsprechend bilanzierter parenteraler Flüssigkeitszufuhr beobachteten Suki et al. (30) in einer Zeit von durchschnittlich 25,5 Stunden eine mittlere Steigerung des stündlichen Urinvolumens auf 727 ml mit einem Gehalt von 82 mg Kalzium. Im Durchschnitt betrug der Abfall des Serum-Kalziums 3,1 mg/100 ml. Der forcierten Diurese sind jedoch aufgrund der für eine effektive Kalziumausscheidung notwendigen ganz erheblichen Flüssigkeitsmengen Grenzen gesetzt. Einmal kann die Hyperkalzämie zu starken Nierenfunktionseinschränkungen bis hin zur Anurie führen. Zum anderen gilt es, möglichen kardiovaskulären Erkrankungen der oft älteren Patienten Beachtung zu schenken. Dies bedeutet, daß die forcierte Diurese in der akuten Krisensituation nur von untergeordneter Bedeutung ist und immer mit anderen, wirk-sameren Maßnahmen kombiniert werden sollte.

4.1. Wirkung von Mithramycin

Mithramycin ist ein zytostatisch wirksames Antibiotikum, das von dem Pilz *Streptomyces tanachiensis* gebildet wird.

Beobachtungen, nach denen Mithramycin die Kalziurie und die Hydroxyprolinurie vermindert (23, 25), lassen eine Blockierung der Osteoklastentätigkeit als wahrscheinliche Ursache für den kalziumsenkenden Effekt des Zytostatikums annehmen. Der zugrunde liegende Mechanismus besteht dabei in einer Hemmung der DNS (Desoxyribonucleinsäuren)-abhängigen RNS (Ribonucleinsäuren)-Synthese in den Osteoklasten (33). Möglicherweise hemmt es auch die intestinale Kalziumabsorption entsprechend seinem Verwandten, dem Actinomycin D (23).

Erfahrungen über den Einsatz von Mithramycin bei Hyperkalzämien liegen vor allem bei Patienten mit malignen Neubildungen vor (8, 9, 10, 23, 24, 26, 28). Was den Einsatz von Mithramycin beim primären Hyperparathyreoidismus betrifft, so finden sich hingegen nur Einzelfälle, die in der Literatur erwähnt sind (9, 12, 24, 28).

In der vorliegenden Arbeit konnte anhand von 19 hyperkalzämischen Krisenzuständen, bei denen Mithramycin zum Einsatz kam, ein wirkungsvoller und nachhaltiger Effekt auf den Serum-Kalziumspiegel gezeigt werden (Abb. 4, 5, 6, 10 und 11). Die hier gewonnenen Resultate finden eine vielfache Bestätigung in der Weltliteratur (Zitate siehe oben). Es kann somit festgehalten werden, daß der Wirkungseintritt zuverlässig und rasch erfolgt. Es finden jedoch keine überschießenden Reaktionen mit konsekutiver Tetanie statt, wie dies bei Phosphatinfusionen der Fall sein kann (13, 19). Ebenso werden lebensbedrohende metastatische Weichteilverkalkungen vermieden, eine für die intravenöse Phosphattherapie bekannte Komplikation (4, 5, 11, 13, 15, 19, 26), weil Mithramycin ursächlich den Pathomechanismus blockiert. Die Wirkdauer ist wahrscheinlich abhängig von der Ätiologie und wird von den

einzelnen Autoren (8, 9, 26) sehr unterschiedlich angegeben (zwischen 24 Stunden und 15 Tagen). Der hier beobachtete Kalziumabfall war nach 24 Stunden bereits deutlich ausgeprägt und erreichte am 5. Tag nach 3-maliger Mithramycin-Gabe sein Maximum (Abb. 4).

Setzt man den therapeutischen Nutzen von Mithramycin in Bezug zu seinen Nebenwirkungen, so stellt sich Mithramycin als ein den anderen Behandlungsformen durch seinen raschen und anhaltenden Effekt bei geringer Nebenwirkungshäufigkeit überlegenes Pharmakon dar. Knochenmarksdepression, Blutgerinnungsstörungen, stärkere Hepatotoxizität und Nephrotoxizität, gastrointestinale Störungen und andere schwerwiegende Störungen traten nicht auf. Sie werden nur bei zytostatisch wirksamer Dosierung (25-30 µg/kg KG pro Tag über 8-10 Tage) gesehen. Durch niedrigere, hypokalzämisch wirksame Dosen werden meist lediglich, wie die Literatur bestätigt (9, 26), dosisabhängig geringfügige transitorische Transaminasenanstiege hervorgerufen (Tab. 3). In hoher Dosierung zeigte sich auch ein mäßiger Thrombozytenabfall, jedoch fast nie unter 100.000/cmm. Andere Organbeeinträchtigungen wurden laborchemisch nicht festgestellt. Klinisch wurde in wenigen Fällen das Auftreten leichter und rasch vorübergehender Durchfälle beobachtet.

4.2. Wirkung von Prednison

Die Wirkung von Prednison besteht hauptsächlich in einer Verminderung der enteralen Kalziumabsorption. In-vitro-Experimente mit ⁴⁵Kalzium konnten zeigen, daß Glukokortikoide über eine Beeinflussung der zellulären Mechanismen den aktiven Transport von Kalzium in der Duodenalschleimhaut der Ratte hemmen (21). Dies geschieht in einer Weise, die der Vitamin D-Wirkung entgegengerichtet ist, jedoch unabhängig von irgendeiner direkten Wechselwirkung mit dem vorhandenen Vitamin D oder seiner Metaboliten zu sein scheint.

Am Knochen bewirken die Kortikosteroide eine allgemeine Verlangsamung des Knochenumbaus. Dabei findet sich eine Verzögerung sowohl der Aufnahme von ^{45}K alzium in den Knochen in vivo (6) als auch der Freisetzung von ^{45}K alzium aus Knochenzellkulturen (29). Die Frage, ob darüber hinaus die Knochenresorption vermindert wird, kann noch nicht sicher beantwortet werden. Bei hyperkalzämischen Patienten mit Plasmozytom konnte eine Herabsetzung der gesteigerten Knochenresorption nachgewiesen werden (3).

Es ist seit langem bekannt, daß sich die Kortikoide bei malignen Grunderkrankungen günstig auswirken können und oft einen Kalziumabfall im Serum herbeiführen. Diese Erfahrung bildet den Hintergrund für die differentialdiagnostische Bedeutung der Kortikoide. Sie geben nämlich insofern einen Hinweis auf die Grunderkrankung, als sie im allgemeinen nur bei der nicht durch Parathormon hervorgerufenen Hyperkalzämie wirksam sind (7). Allerdings sind auch Ausnahmen bekannt (7, 21). Auch in der vorliegenden Untersuchung wurde, abgesehen von zwei Ausnahmen (Abb. 8), keine Wirkung auf das Serum-Kalzium bei Patienten mit primärem Hyperparathyreoidismus gefunden, wohingegen eine paraneoplastische Hyperkalzämie auf die relativ geringe Prednison dosis deutlich ansprach (Abb. 7). Aufgrund des verzögerten Wirkungseintrittes ist die alleinige Gabe von Kortikosteroiden zur Akuttherapie der hyperkalzämischen Krise unzureichend. In Kombination mit Mithramycin kann jedoch zumindest die Wirkungsdauer von Mithramycin verstärkt und die Gefahr einer erneuten Krise gemindert werden (Abb. 10).

4.3. Wirkung von Calcitonin

Calcitonin ist ein aus den C-Zellen stammendes Polypeptidhormon. Das heute zur Verfügung stehende Salm-Calcitonin ist erheblich wirksamer als humanes Calcitonin (20). Als Antagonist des Parathormons entfaltet Calcitonin seine Wirkung in

erster Linie über eine Hemmung des Knochenabbaus (16). Anhand von Gewebekulturen konnte gezeigt werden, daß Calcitonin die durch Parathormon induzierte Osteolyse zu verhindern vermag (1). Ebenso konnte der Ausstrom von 45 Kalzium aus dem Skelett durch Calcitonin unterbrochen werden (22). In zweiter Linie wird die Einlagerung von radioaktivem Kalzium in das Skelett gefördert (32). Die Wirkung von Calcitonin auf den Knochen ist allerdings abhängig von der Stärke des Knochenumsatzes. Je größer die Umbauvorgänge, um so ausgeprägter sind die Calcitonineffekte (16).

Während an der Niere Calcitonin und Parathormon synergistisch die Ausscheidung von Phosphat fördern, wird die Ausscheidung von Kalzium von den beiden Hormonen gegensinnig beeinflusst. Bei gleichzeitiger Applikation beider Hormone findet sich ein Additiveffekt, was auf einen unterschiedlichen Angriffspunkt am Nierentubulus schließen läßt (17).

Bei der Hyperkalzämiebehandlung erwies sich Calcitonin entgegen den Erwartungen als unzuverlässig (18). In Übereinstimmung mit den hier gewonnenen Ergebnissen (Abb. 9) ist von einer signifikanten Senkung des Serum-Kalziums jedoch in vielen Fällen berichtet worden (19, 27), die jedoch kaum einmal 1,5 mval/l überschreitet und zudem von nur kurzer Dauer ist. Aufgrund seiner geringen Nebenwirkungen kann Calcitonin jedoch unbedenklich mit anderen Maßnahmen kombiniert werden. Bei einem Patienten mit parathyreotoxischer Krise konnte beispielsweise die Mithramycin-induzierte Kalziumsenkung durch eine tägliche Infusion von Calcitonin verstärkt und verlängert werden, so daß er im krisenfreien Intervall operiert werden konnte (Abb. 11).

4.4. Kombinierte Behandlung

Der sofortige Einsatz von Mithramycin im akuten Krisenfall führt zu einer raschen und anhaltenden Senkung des Serum-

Kalziums. Dieser hypokalzämische Effekt kann durch zusätzliche Maßnahmen, wie die Gabe von Kortikosteroiden und Calcitonin, verstärkt und verlängert werden (Abb. 10 und 11). Unter Anwendung eines auf den Einzelfall abgestimmten Therapieschemas, welches neben der forcierten Diurese in erster Linie den Einsatz von Mithramycin und daneben Prednison und Calcitonin in unterschiedlicher Kombination umfaßte, ist kein Patient während oder an den unmittelbaren Folgen der hyperkalzämischen Krise verstorben. Es muß jedoch abschließend betont werden, daß es sich bei allen genannten Therapiemöglichkeiten lediglich um symptomatische Notfallmaßnahmen handelt, die nur dazu dienen, die lebensbedrohende Krankheitsphase bis zur definitiven Diagnosestellung und der kausalen Therapie zu überbrücken.

5. ZUSAMMENFASSUNG

Seit 1975 wurden 27 hyperkalzämische Krisenzustände bei 24 Patienten mit Grundkrankheiten unterschiedlicher Ätiologie behandelt. Es handelte sich im einzelnen um 14 Patienten mit Hyperkalzämien im Rahmen eines primären Hyperparathyreoidismus, 10 Patienten hatten Hyperkalzämien unterschiedlicher, meist paraneoplastischer Genese (4 Nierenkarzinome, 2 Plasmozytome, 1 Mammakarzinom, 1 Pankreaskarzinom, 1 Vitamin D-Intoxikation und 1 Thiazid-Unverträglichkeit. Die Therapie umfaßte, neben einer Basistherapie, bestehend aus kalziumarmer Kost und forcierter Diurese, die Gabe von Mithramycin, Prednison und Calcitonin in unterschiedlicher Dosierung. Dabei erwies sich Mithramycin, insbesondere in der akuten Notfallsituation, anderen Behandlungsformen durch seinen raschen und anhaltenden Effekt bei geringer Nebenwirkungsrate überlegen. Calcitonin bewirkt eine nur mäßige Senkung des Kalziumspiegels, die zudem nur von kurzer Dauer ist. Wegen seiner geringen Nebenwirkungen kann es aber als sinnvolle Zusatzmaßnahme angesehen werden. Prednison, dessen Wirksamkeit sich im allgemeinen nur auf die paraneoplastische Hyperkalzämie beschränkt, ist aufgrund seines verzögerten Wirkungseintrittes in der Krise nur von zweitrangiger Bedeutung. Durch Kombination der Mithramycintherapie mit Prednison und Calcitonin läßt sich die Mithramycin-induzierte Kalziumsenkung verstärken und verlängern sowie die Gefahr erneuter krisenhafter Entgleisungen des Kalziumhaushaltes mindern.

LITERATURVERZEICHNIS

1. Aliapoulios, M.A., P. Goldhaber, P.L. Munson:
Thyrocalcitonin inhibition of bone resorption induced
by parathyroid hormone in tissue culture.
Science 151 (1966) 330.
2. Berson, S.A., R.S. Yalow, G.D. Aurbach, J.T. Potts:
Immunoassay of bovine and human parathyroid hormone.
Proc. nat. Acad. Sci. (Wash.) 49 (1963) 613.
3. Beutzel, D.J., P.P. Carbone, L. Rosenberg:
The effect of prednisone on calcium metabolism and
⁴⁵calcium kinetics in patients with multiple myeloma
and hypercalcemia.
J. clin. Invest. 43 (1964) 2132.
4. Breuer, R.I., J. LeBauer:
Caution in the use of phosphates in the treatment of
severe hypercalcemia.
J. clin. Endocr. 27 (1967) 695.
5. Carey, R.W., G.W. Schmitt, H.H. Kopald, P.A. Kantorowitz:
Massive extraskeletal calcification during phosphate
treatment of hypercalcemia.
Arch. intern. Med. 122 (1968) 150.
6. Clark, I., R.F. Geoffrey, W. Bowers:
Effects of adrenal cortical steroids on calcium meta-
bolism.
Endocrinology 64 (1959) 849.
7. Dent, C.E.:
Some problems of hyperparathyroidism.
Brit. med. J. 2 (1962) 1495.
8. Dietz, A.:
Mithramycinbehandlung einer Hyperkalzämie bei metasta-

- sierendem Osteosarkom.
Med. Welt 26 (1975) 1242.
9. Elias, E.G., G. Reynoso, A. Mittelman:
Control of hypercalcemia with mithramycin.
Ann. Surg. 175 (1972) 431.
 10. Edwards, C.R.W., G.M. Besser:
Mithramycin treatment of malignant hypercalcemia.
Brit. med. J. 3 (1968) 167.
 11. Fierer, J.A., B.M. Wagner, R.F. Strebel:
Metastatic calcification of the myocardium.
Amer. J. Cardiol. 26 (1970) 423.
 12. Gasser, A.B., R. Flury, H.J. Senn:
Therapie des Hyperkalzämiesyndroms mit Mithramycin.
Schweiz. med. Wschr. 104 (1974) 1792.
 13. Goldsmith, R.S., S.H. Ingbar:
Inorganic phosphate treatment of hypercalcemia of
diverse etiologies.
New Engl. J. Med. 274 (1966) 1.
 14. Gwinup, G., B. Sayle:
Cortisone responsive hypercalcemia in proved hyperpara-
thyroidism.
Ann. intern. Med. 55 (1961) 1001.
 15. Haas, H.G.:
Phosphatbehandlung der Hypercalciämie (Leserbrief).
Schweiz. med. Wschr. 97 (1967) 530.
 16. Haas, H.G., M.A. Dambacher, A.J. Olah:
Calcitonin, Forschung und Klinik.
Internist 12 (1971) 205.
 17. Haas, H.G., M.A. Dambacher, J. Gunčaga, T. Lauffen-
burger:

Renal effects of calcitonin and parathyroid extract in man. Studies in hypoparathyroidism.
J. clin. Invest. 50 (1971) 2689.

18. Haas, H.G., M.A. Dambacher, J. Gunčaga, T. Lauffenburger, C. Lentner:
Fragen der Calcitonin-Forschung.
Klin. Wschr. 50 (1972) 2.
19. Halver, B.:
Phosphates and hypercalcemia.
J. Amer. med. Ass. 233 (1975) 511.
20. Keutmann, H., J.A. Parsons, J.T. Potts Jr., R.J. Schluter:
Isolation and chemical properties of two calcitonins from salmon ultimobranchial glands.
J. biol. Chem. 245 (1970) 1491.
21. Kimberg, H.V., R.D. Baerg, E. Gershon, R.T. Graudusius:
Effect of cortisone treatment on the active transport of calcium by the small intestine.
J. Clin. Invest. 50 (1971) 1309.
22. Milhaud, G., A.M. Pérault, M.S. Moukhtar:
Etude du mécanisme de l'action hypocalcémisante de la thyrocalcitonine.
C.R. Acad. Sci. (Paris) 261 (1965) 813.
23. Parsons, V., M. Baum, M. Self:
Effect of mithramycin on calcium and hydroxyproline metabolism in patients with malignant disease.
Brit. med. J. 1 (1967) 474.
24. Perlia, C.P., N.J. Gubisch, J. Wolter, D. Edelberg, M.M. Dederick, S.G. Taylor:
Mithramycin treatment of hypercalcemia.
Cancer 25 (1970) 389.

25. Ryan, W.G., T.B. Schwartz, C.P. Perlia:
Effects of mithramycin on Paget's disease of bone.
Ann. intern. Med. 70(1969) 549.
26. Senn, H., P. Peyer:
Die Therapie des Hypercalcämiesyndroms bei Tumorpationen.
Dtsch. med. Wschr. 103 (1978) 101.
27. Sjöberg, H.E., B. Hjern:
Acute treatment with calcitonin in primary hyperparathyroidism and severe hypercalcemia of other origin.
Acta chir. Scand. 141 (1975) 91.
28. Slayton, R.E., B.I. Shnider, E. Elias, J. Horton, C.P. Perlia:
New approach to the treatment of hypercalcemia. The effect of short-term treatment with mithramycin.
Clin. Pharmacol. Ther. 12 (1971) 833.
29. Stern, P.H.:
Inhibition by steroids of parathyroid hormone induced ^{45}Ca release from embryonic rat bone in vitro.
J. Pharmacol. exp. Ther. 168 (1969) 211.
30. Suki, W.N., J.J. Yium, M. von Minden, C. Saller-Herbert, G. Eknayan, M. Martinez-Maldonado:
Acute treatment of hypercalcemia with furosemide.
New Engl. J. Med. 283 (1970) 836.
31. Walser, M.:
Calcium clearance as a function of sodium clearance in the dog.
Am. J. Physiol. 200 (1961) 1099.
32. Wase, A.W., J. Solewski, E. Rickes, J. Seidenberg:
Action of thyrocalcitonin on bone.
Nature 214 (1966) 388.

33. Yarbrow, J.W., B.J. Kennedy, C.P. Barnun:
Mithramycin inhibition of ribonucleic acid synthesis.
Cancer Res. 26 (1966) 36.

LEBENS LAUF

31.10.1949	Geboren in Romanshorn/Schweiz
1956 - 1962	Besuch der Primarschule in Bottighofen
1962 - 1964	Sekundarschule in Kreuzlingen
1964 - 1968	Gymnasium in St. Gallen
27.9.1968	Abitur an der Kantonsschule in St. Gallen
1969 - 1976	Studium der Medizin in Basel
26.11.1976	Abschluß des Staatsexamens in Basel
3.12.1976	Erhalt des Diploms als Arzt von dem Eidgenössischen Departement des Inneren
1.12.1976 - 23.4.1978	Tätigkeit als Assistenzärztin in der Chirurgischen Abteilung des St. Rochus-Krankenhauses in Mainz
seit 24.4.1978	Arbeitsverhältnis als Assistenzärztin in der Inneren Abteilung des Städtischen Krankenhauses Ingelheim
12.11.1977	Heirat mit dem deutschen Arzt Dr. Harald Jungbluth

